|  |
| --- |
| Þetta skjal inniheldur samþykktar vöruupplýsingar fyrir Amsparity, með breytingum frá fyrri aðferð sem hefur áhrif á upplýsingar um vöruna (EMEA/H/C/004879/IB/0009/G) auðkenndar.  Nánari upplýsingar er að finna á vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu: : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/amsparity> |

**VIÐAUKI I**

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver 0,4 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu inniheldur 20 mg af adalimumabi.

Adalimumab er raðbrigða, manna einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínahamstra (Chinese hamster ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Amsparity 20 mg stungulyf, lausn inniheldur 0,08 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,4 ml stökum skammti í áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus til mjög ljósbrún lausn.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Amsparity er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Amsparity eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati (varðandi verkun einlyfjameðferðar sjá kafla 5.1). Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

*Festumeinstengd liðagigt*

Amsparity er ætlað til meðferðar á virkri festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum, 6 ára og eldri þegar svörun við hefðbundnum meðferðum hefur ekki verið fullnægjandi eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellusóri hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á alvarlegum langvinnum skellusóra hjá börnum og unglingum frá 4 ára aldri þegar svörun við húðmeðferð og ljósameðferðum hefur ekki verið fullnægjandi eða á ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum (frá 6 ára aldri) þegar svörun við hefðbundnum meðferðum þ.m.t. næringarmeðferð og barksterum og/eða ónæmistemprandi lyfjum hefur ekki verið fullnægjandi, eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á langvinnri æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar í framhluta augans hjá börnum frá 2 ára aldri þegar ófullnægjandi svörun er við hefðbundinni meðferð eða hún þolist ekki, eða þegar hefðbundin meðferð hentar ekki.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingur með reynslu í greiningu og meðferð á þeim sjúkdómum sem Amsparity er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Amsparity. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Amsparity meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Amsparity eiga að fá sérstakt áminningarkort.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingartækni geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Amsparity, ef læknirinn metur svo, enda fylgist hann með meðferðinni, eins og þörf krefur.

Meðan á meðferð með Amsparity stendur skal haga annarri samhliða meðferð (t.d. barksterar og/eða ónæmistemprandi lyf) þannig að hún skili sem mestum árangri.

Skammtar

Börn

*Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt, 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 1). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 1. Amsparity skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 10 kg til < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku |

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 meðferðarvikna. Endurskoða skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt svörun innan þessa tímabils.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Festumeinstengd liðagigt*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt, 6 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 2). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 2. Amsparity skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku |

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 6 ára með festumeinstengda liðagigt.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Skellusóri hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með skellusóra á aldrinum 4 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 3). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 3. Amsparity skammtar fyrir börn með skellusóra**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 20 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn |
| ≥ 30 kg | 40 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn |

Vandlega skal íhuga hvort halda skuli meðferð áfram eftir 16 vikur hjá sjúklingi sem svarar ekki meðferð innan þess tíma.

Ef ábending er fyrir því að endurtaka meðferð með Amsparity skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

Öryggi adalimumabs hjá börnum með skellusóra hefur verið metið að meðaltali í 13 mánuði.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 4 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með Crohns sjúkdóm á aldrinum 6 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 4). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 4. Amsparity skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Innleiðsluskammtur** | **Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4** |
| < 40 kg | * 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2   Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:   * 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2 | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | * 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2   Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:   * 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 | 40 mg aðra hverja viku |

Sjúklingar sem upplifa ófullnægjandi svörun geta haft hag af auknum skammti:

* < 40 kg: 20 mg í hverri viku
* ≥ 40 kg: 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku

Íhuga skal vandlega hvort halda eigi meðferð áfram, hafi sjúklingur ekki svarað meðferð eftir 12 vikur.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir börn með æðahjúpsbólgu 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 5). Amsparity er gefið undir húð.

Við æðahjúpsbólgu hjá börnum er reynsla af notkun adalimumabs án samhliða meðferðar með metotrexati ekki fyrir hendi.

**Tafla 5. Amsparity skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |

Þegar Amsparity meðferð er hafin má gefa 40 mg hleðsluskammt fyrir sjúklinga < 30 kg eða 80 mg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg einni viku áður en viðhaldsmeðferð hefst. Klínískar upplýsingar um notkun Amsparity hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni.

Við samfellda langtímameðferð er ráðlagt að meta ávinning og áhættu árlega (sjá kafla 5.1).

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

Lyfjagjöf

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð. Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking (sepsis) og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá skilmerkilega heiti og lotunúmer lyfsins sem notað er.

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Amsparity. Þar sem brotthvarf adalimumabs getur tekið allt að fjóra mánuði skal halda áfram eftirliti allt til enda þess tímabils.

Ekki ætti að hefja meðferð með Amsparity hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þar með taldar langvarandi eða staðbundnar sýkingar, fyrr en náðst hefur stjórn á sýkingunum. Hjá sjúklingum sem útsettir hafa verið fyrir berklum og sjúklingum sem hafa ferðast á svæðum þar sem mikil hætta er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Amsparity áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Amsparity stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Amsparity og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Amsparity handa sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingu eða undirliggjandi ástand sem gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum, þ.m.t. sjúklingum sem samhliða nota ónæmisbælandi lyf.

*Alvarlegar sýkingar*

Alvarlegar sýkingar, þar á meðal blóðsýking af völdum baktería, mycobaktería, ífarandi sveppa, sníkjudýra, veiru eða aðrar tækifærissýkingar til dæmis af völdum listeria, legionella og pneumocystis hafa sést hjá sjúklingum sem fá adalimumab.

Í klínískum rannsóknum hafa sést aðrar alvarlegar sýkingar þar á meðal lungnabólga, nýrna- og skjóðubólga, sýkingarliðbólga (septic arthritis) og blóðeitrun (septicaemia). Greint hefur verið frá sjúkrahúsvistun eða dauðsföllum í tengslum við sýkingar.

*Berklar*

Greint hefur verið frá berklum, bæði endurvakningu berkla og nýjum tilvikum, hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Amsparity hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt læknisfræðilegt mat á sögu sjúklings um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við einstaklinga með virka berkla og sögu um og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf (þ.e. berklahúðpróf og röntgenmyndtaka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklingsins. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með Amsparity (sjá kafla 4.3).

Í öllum tilfellum sem tilgreind eru hér fyrir neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð.

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal ráðfæra sig við sérfræðing á því sviði.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Amsparity er hafin.

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Amsparity hjá sjúklingum með nokkra eða verulega áhættuþætti fyrir berklum, þrátt fyrir neikvætt berklapróf og hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla og ekki er hægt að staðfesta að fullnægjandi meðferð liggi fyrir.

Þrátt fyrir fyrirbyggjandi berklameðferð hafa tilvik endurvakningar berkla komið fram hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafa aftur fengið berkla meðan á meðferð með adalimumabi stóð.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni sem benda til berklasýkingar (t.d. þrálátur hósti, vöðvarýrnun/þyngdartap, hitavella, deyfð) koma fram í eða eftir meðferð með Amsparity.

*Aðrar tækifærissýkingar*

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá adalimumab. Þessar sýkingar hafa ekki alltaf verið greindar hjá sjúklingum sem taka TNF‑blokka og því hefur dregist að veita viðeigandi meðferð sem hefur stundum endað með dauðsföllum.

Hjá sjúklingum sem fá merki um eða einkenni eins og hita, lasleika, þyngdartap, svita, hósta, mæði og/eða íferðir í lungu eða önnur alvarleg veikindi með eða án losts má búast við að um ífarandi sveppasýkingu geti verið að ræða og notkun Amsparity skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

Endurvirkjun lifrarbólgu B

Endurvirkjun lifrarbólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá TNF-blokka, þ.m.t. adalimumab, sem eru langvinnir berar veirunnar (þ.e. jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)). Sum tilvik hafa verið banvæn. Áður en meðferð með Amsparity hefst á að prófa sjúklinga með tilliti til HBV sýkingar. Fyrir sjúklinga sem greinast jákvæðir fyrir lifrarbólgu B er mælt með því að leita ráðlegginga læknis sem er sérfræðingur í meðhöndlun lifrarbólgu B.

Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með Amsparity, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir nægilega miklar upplýsingar um sjúklinga sem eru HBV berar, sem fá meðferð með veirulyfjum, samhliða meðferð með TNF-blokkum, til að hindra endurvirkjun HBV. Eigi endurvirkjun HBV sér stað skal hætta meðferð með Amsparity og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumabi meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi, m.a. heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu og útlægan afmýlingarsjúkdóm, m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Amsparity handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Amsparity ef einhver af þessum sjúkdómum kemur í ljós. Tengsl eru þekkt á milli miðlægrar æðahjúpsbólgu og afmýlingarraskana. Leggja skal taugafræðilegt mat á sjúklinga með miðlæga æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar, áður en meðferð með Amsparity er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að meta hvort undirliggjandi eða nýjar afmýlingarraskanir eru til staðar.

Ofnæmi

Alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við notkun adalimumabs voru mjög sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Ofnæmisviðbrögð sem tengdust adalimumabi og voru ekki alvarleg voru sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. Bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar adalimumabs. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal stöðva notkun Amsparity tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

Í rannsókn hjá 64 sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi komu ekki fram neinar vísbendingar um bælingu síðkomins ónæmissvars, lækkun á þéttni immúnóglóbulína eða breytingar á fjölda virkjaðra T-, B- og NK-frumna, einkjörnunga/átfrumna og daufkyrninga.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF-blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eitilæxla, meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Þetta er hins vegar mjög sjaldgæft. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum á meðferð með TNF-blokkum. Aukin undirliggjandi hætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF-blokka.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst við ≤ 18 ára aldur), þar með talið adalimumabi eftir markaðssetningu lyfsins. Í um það bil helmingi tilvikanna var um að ræða eitilæxli. Í hinum tilvikunum sem greint var frá var um að ræða ýmis konar mismunandi illkynja sjúkdóma, þar með talið mjög sjaldgæfa illkynja sjúkdóma sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum á meðferð með TNF-blokkum.

Eftir markaðssetningu hafa mjög sjaldgæf tilfelli T-frumueitilæxla í lifur og milta sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta með adalimumabi hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6‑mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu við samhliða notkun azathioprins eða 6‑mercaptopurins og adalimumabs. Ekki er hægt að útiloka þróun T‑frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Amsparity (sjá kafla 4.8).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir þar sem teknir hafa verið inn sjúklingar með sögu um illkynja sjúkdóm eða þar sem meðferð með adalimumabi hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með adalimumabi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Amsparity stendur m.t.t. húðkrabbameins sem er ekki sortuæxli, sérstaklega sjúklinga með sögu um víðtæka ónæmisbælandi meðferð og sórasjúklinga sem hafa fengið meðferð með PUVA. Einnig hefur verið greint frá sortuæxli og merkelfrumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með TNF-blokkum þ.m.t. adalimumabi (sjá kafla 4.8).

Í klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-blokka, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan langvinnan teppulungnasjúkdóm (COPD), var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum og á höfuð- og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu reykt mikið. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-blokka handa sjúklingum með COPD, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

Með núverandi gögnum er ekki vitað hvort meðferð með adalimumabi hafi áhrif á hættuna á misvexti eða ristilskrabbameini. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu sem eru í aukinni hættu á að fá misvöxt eða ristilskrabbamein (t.d. sjúklingar með langvarandi sáraristilbólgu eða frumkomna herslis gallvegabólgu (PSC)), eða sem hafa sögu um misvöxt eða krabbamein í ristli ætti að skima fyrir misvexti með reglulegu millibili fyrir meðferð og á meðan sjúkdómurinn er til staðar. Þetta mat skal fela í sér ristilsspeglun og vefjasýnatöku í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

Áhrif á blóðmynd

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, í tengslum við TNF-blokka. Greint hefur verið frá tilvikum um aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. klínískt marktækri frumufæð (t.d. blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð) í tengslum við adalimumab. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita tafarlaust til læknis fái þeir einkenni sem benda til blóðmeina (blood dyscrasias) (t.d. þrálátur hiti, marblettir, blæðingar, fölvi) á meðan þeir eru í meðferð með Amsparity. Íhuga skal að hætta meðferð með Amsparity hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23‑gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þrígildu veirubóluefni gegn inflúensu sást í rannsókn hjá 226 fullorðnum sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi eða lyfleysu. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um smit af völdum lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Mælt er með því að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumabi er hafin.

Sjúklinga í meðferð með adalimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefnum. Ekki er ráðlagt að gefa börnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðustu inndælingu adalimumabs hjá móður á meðgöngu.

Hjartabilun

Í klínískri rannsókn með öðrum TNF-blokka hefur komið fram versnun hjartabilunar og aukin dánartíðni vegna hjartabilunar. Einnig hefur verið greint frá versnun hjartabilunar hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Nota á Amsparity með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun Amsparity (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Amsparity hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

Sjálfsofnæmi

Meðferð með Amsparity getur leitt til myndunar sjálfsofnæmismótefna. Áhrif langvarandi meðferðar með adalimumabi á framgang sjálfsofnæmissjúkdóma er óþekkt. Fái sjúklingur einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome) í kjölfar meðferðar með Amsparity og hjá honum mælast mótefni gegn tvístrengja DNA, skal ekki halda meðferð með Amsparity áfram (sjá kafla 4.8).

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

Alvarlegar sýkingar sáust í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF-blokka, etanercepts, án nokkurs viðbótar klínísks ávinnings, samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana í tengslum við samhliða meðferð með etanercepti og anakinra, gætu svipaðar eiturverkanir einnig komið fram við samhliða notkun anakinra og annarra TNF-blokka. Því er ekki mælt með samhliða notkun adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf adalimumabs og annarra sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja (t.d. anakinra og abatacept) og annarra TNF-blokka er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum (sjá kafla 4.5).

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Hafa skal í huga langan helmingunartíma adalimumabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Sjúklingar sem þarfnast skurðaðgerðar á meðan þeir eru í meðferð með Amsparity skulu vera undir nánu eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Teppa í smágirni

Ef ekki kemur fram svörun við meðferð við Crohns sjúkdómi má vera að slíkt sé vísbending um örvefsþrengingar sem gæti þurft að fjarlægja með skurðaðgerð. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að adalimumab valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með adalimumabi og voru eldri en 65 ára (3,7%) var hærri en hjá sjúklingum yngri en 65 ára (1,5%). Sum þessara tilfella voru banvæn. Gæta skal sérstakrar varúðar varðandi hættu á sýkingum við meðhöndlun aldraðra.

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

*Pólýsorbat*

Lyfið inniheldur pólýsorbat 80. Amsparity 20 mg stungulyf, lausn inniheldur 0,08 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,4 ml stökum skammti í áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorbat 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

*Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,4 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og sjúklingum með sóraliðbólgu sem fá adalimumab eitt og sér og hjá sjúklingum sem nota metotrexat samtímis. Þegar adalimumab var gefið samtímis metotrexati var mótefnamyndun minni samanborið við þegar Amsparity var notað eitt og sér. Notkun adalimumabs án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun Amsparity og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka”).

Ekki er mælt með samhliða notkun Amsparity og abatacepts (sjá kafla 4.4 „Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka”).

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Amsparity lýkur.

Meðganga

Upplýsingar sem safnað var með framsýnum hætti, um töluverðan fjölda (u.þ.b. 2.100) af meðgöngum sem útsettar voru fyrir adalimumabi og leiddu til fæðingar með þekktri útkomu, þ.m.t. fleiri en 1.500 útsettar á fyrsta þriðjungi, benda ekki til aukningar í tíðni vansköpunar hjá nýburum.

Í framskyggnri þýðisskráningu voru skráðar 257 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með adalimumabi á fyrsta þriðjungi meðgöngu að minnsta kosti og 120 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð með adalimumabi. Aðalendapunkturinn var algengi meiriháttar fæðingargalla við fæðingu. Tíðni meðgangna sem lauk með fæðingu a.m.k. eins lifandi ungbarns með meiriháttar fæðingargalla var 6/69 (8,7%) hjá konunum sem fengu meðferð með adalimumabi við iktsýki og 5/74 (6,8%) hjá konum með iktsýki sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,31; 95% CI 0,38‑4,52) og 16/152 (10,5%) hjá konum sem fengu meðferð með alalimumabi við Crohns sjúkdómi og 3/32 (9,4%) hjá konum með Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31‑4,16). Aðlagað líkindahlutfall (tekið tillit til mismunar í upphafi) var 1,10 (95% CI 0,45‑2,73) með samanlagðri iktsýki og Chrohns sjúkdómi. Enginn greinilegur munur var milli kvenna sem fengu meðferð með adalimumabi og sem fengu ekki meðferð hvað varðar aukaendapunktana sjálfkrafa fósturlát, minniháttar fæðingargallar, fyrirburðarfæðing, fæðingarstærð og alvarlegar eða tækifærissýkingar og hvorki var greint frá andvana fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. Litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

Engar vísbendingar um eiturverkanir á móður, fósturvísiseitrun eða fósturskemmdir komu fram í rannsókn á eiturverkunum á þroska, sem gerð var á öpum. Forklínískar upplýsingar um eiturverkanir adalimumabs á afkvæmi eru ekki fyrirliggjandi (sjá kafla 5.3).

Vegna hömlunar TNFα, getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura. Adalimumab skal einungis nota á meðgöngu ef greinileg þörf er á.

Adalimumab getur farið yfir fylgju og borist í sermi ungbarna mæðra, sem fá adalimumab á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Ekki er mælt með því að gefa ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðusta adalimumab skammt á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólk í mjög lágri þéttni með adalimumab til staðar í brjóstamjólk í þéttninni 0,1% til 1% af þéttni í sermi móður. Immunoglobulin G prótein sem gefin eru til inntöku gangast undir próteinsundrun í þörmum og hafa lélegt aðgengi. Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbarn á brjósti. Þess vegna má nota Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Adalimumab getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Svimi og sjóntruflanir geta komið fram eftir gjöf Amsparity (sjá kafla 4.8).

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 60 mánuði eða lengur. Í rannsóknunum tóku þátt iktsýkisjúklingar með nýlegan eða langvarandi sjúkdóm, sjúklingar með sjálfvakta liðagigt hjá börnum (sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt), sem og sjúklingar með áslægan hryggbólgusjúkdóm (hryggikt og áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu), sóraliðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarrannsóknirnar náðu til 6.089 sjúklinga sem fengu adalimumab og 3.801 sjúklings sem fékk lyfleysu eða virkt samanburðarlyf á samanburðartímabilinu.

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 5,4% hjá samanburðarsjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru sýkingar (t.d. nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi og skútabólga), aukaverkanir á stungustað (hörundsroði, kláði, blæðing, verkur eða þroti), höfuðverkur og verkur í stoðkerfi.

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Einnig hefur verið greint frá banvænum og lífshættulegum sýkingum (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingum og berklum), endurvirkjun lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a.hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á blóð, taugar og sjálfsnæmisviðbrögðum. Þar á meðal hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, mið- og útlægum afmýlingarkvilla, einnig hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og Stevens-Johnson heilkenni.

Börn

Aukaverkanir voru almennt svipaðar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum hvað varðar tíðni og tegund.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 6 hér á eftir: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til ≤ 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur verið innifalin. Stjarna (\*) er sýnd í dálkinum Líffæri ef frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.

**Tafla 6. Aukaverkanir**

| **Líffæri** | **Tíðni** | **Aukaverkun** |
| --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra\* | Mjög algengar | Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru) |
| Algengar | Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa),  sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar),  sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill),  sýkingar í eyra,  sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar),  sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum),  sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga),  sveppasýkingar,  liðsýkingar |
| Sjaldgæfar | Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)  tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og *mycobacterium avium* complex sýking),  bakteríusýkingar,  augnsýkingar,  sarpbólga1 |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)\* | Algengar | Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein),  góðkynja æxli |
| Sjaldgæfar | Eitilæxli\*\*,  æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli),  sortuæxli\*\* |
| Mjög sjaldgæfar | Hvítblæði1 |
| Tíðni ekki þekkt | T-frumueitilæxli í lifur og milta1,  merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð)1,  Kaposi-sarkmein |
| Blóð og eitlar\* | Mjög algengar | Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi),  blóðleysi |
| Algengar | Hvítfrumnafjölgun,  blóðflagnafæð |
| Sjaldgæfar | Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri |
| Mjög sjaldgæfar | Blóðfrumnafæð |
| Ónæmiskerfi\* | Algengar | Ofnæmi (hypersensitivity),  ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi) |
| Sjaldgæfar | Sarklíki1,  æðabólga |
| Mjög sjaldgæfar | Bráðaofnæmi1 |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar | Blóðfituhækkun |
| Algengar | Blóðkalíumlækkun,  blóðþvagsýruhækkun,  óeðlilegt natríum í blóði,  blóðkalsíumlækkun,  blóðsykurshækkun,  blóðfosfatskortur,  vessaþurrð |
| Geðræn vandamál | Algengar | Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi),  kvíði,  svefnleysi |
| Taugakerfi\* | Mjög algengar | Höfuðverkur |
| Algengar | Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun),  mígreni,  þrýstingur á taugarót |
| Sjaldgæfar | Heilablóðfall1,  skjálfti,  taugakvilli |
| Mjög sjaldgæfar | Heila- og mænusigg,  Afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaugarbólga,  Guillain-Barré heilkenni)1 |
| Augu | Algengar | Sjóntruflanir,  tárubólga,  hvarmabólga,  augnbólga |
| Sjaldgæfar | Tvísýni |
| Eyru og völundarhús | Algengar | Svimi |
| Sjaldgæfar | Heyrnarleysi,  suð fyrir eyrum |
| Hjarta\* | Algengar | Hraðsláttur |
| Sjaldgæfar | Hjartadrep1,  hjartsláttartruflun,  hjartabilun |
| Mjög sjaldgæfar | Hjartastopp |
| Æðar | Algengar | Háþrýstingur,  hitaroði í andliti og/eða á hálsi,  margúll |
| Sjaldgæfar | Ósæðargúll,  slagæðastífla,  segabláæðabólga |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti\* | Algengar | Astmi,  mæði,  hósti |
| Sjaldgæfar | Lungablóðrek1,  millivefslungnasjúkdómur,  langvinn lungnateppa,  lungnabólga (pneumonitis),  fleiðruvökvi1 |
| Mjög sjaldgæfar | Bandvefsmyndun í lungum1 |
| Meltingarfæri | Mjög algengar | Kviðverkir,  ógleði og uppköst |
| Algengar | Blæðingar frá meltingarvegi,  meltingartruflanir,  vélindabakflæði,  sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur) |
| Sjaldgæfar | Brisbólga,  kyngingartregða,  andlitsbjúgur |
| Mjög sjaldgæfar | Gatmyndun í þörmum1 |
| Lifur og gall\* | Mjög algengar | Aukning lifrarensíma |
| Sjaldgæfar | Gallblöðrubólga og gallsteinar,  fitulifur,  aukið bilirúbín |
| Mjög sjaldgæfar | Lifrarbólga  endurvirkjun lifrarbólgu B1  sjálfsnæmis lifrarbólga1 |
| Tíðni ekki þekkt | Lifrarbilun1 |
| Húð og undirhúð | Mjög algengar | Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot) |
| Algengar | Versnun eða ný tilvik sóra (m.a. sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)1,  ofsakláði,  marmyndun (þ.m.t. purpuri),  húðbólga (þ.m.t. exem),  brotnar neglur,  ofsviti,  hárlos1,  kláði |
| Sjaldgæfar | Nætursviti,  örmyndun |
| Mjög sjaldgæfar | Regnbogaroðasótt1,  Stevens‑Johnson heilkenni1,  ofnæmisbjúgur1,  æðabólga í húð1,  húðskæningur (lichenoid skin reaction)1 |
| Tíðni ekki þekkt | Versnun einkenna vöðvaþrota í húð1 |
| Stoðkerfi og bandvefur | Mjög algengar | Stoðkerfisverkir |
| Algengar | Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði) |
| Sjaldgæfar | Rákvöðvalýsa,  rauðir úlfar |
| Mjög sjaldgæfar | Heilkenni sem líkist rauðum úlfum1 |
| Nýru og þvagfæri | Algengar | Skert nýrnastarfsemi,  blóðmiga |
| Sjaldgæfar | Næturmiga |
| Æxlunarfæri og brjóst | Sjaldgæfar | Ristruflanir |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað\* | Mjög algengar | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðaþot á stungustað) |
| Algengar | Brjóstverkur,  bjúgur,  hiti1 |
| Sjaldgæfar | Bólga |
| Rannsóknaniðurstöður\* | Algengar | Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT),  niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni),  hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði |
|  | Tíðni ekki þekkt | Þyngdaraukning2 |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar | Algengar | Skert sáragræðsla |
| \* frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.  \*\* þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir  1 þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu | | |

2. Meðalbreyting á líkamsþyngd frá upphafsgildi fyrir adalimumab var á bilinu frá 0,3 kg til 1,0 kg fyrir allar ábendingar fyrir fullorðna borið saman við (mínus) -0,4 kg til 0,4 kg fyrir lyfleysu yfir 4‑6 mánaða meðferðartímabil. Þyngdaraukning um 5‑6 kg hefur einnig sést í langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1‑2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Æðahjúpsbólga

Öryggi hjá sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem fengu meðferð með adalimumabi aðra hverja viku var í samræmi við þekkt öryggi adalimumabs.

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Aukaverkanir á íkomustað*

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi, einkenni frá stungustað (roða og/eða kláða, blæðingu, verk eða þrota), samanborið við 7,2% þeirra sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Venjulega leiddu einkenni frá stungustað ekki til þess að hætta þyrfti notkun lyfsins.

*Sýkingar*

Í lykilsamanburðarrannsóknunum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota adalimumab eftir að sýkingin gekk til baka.

Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,04 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 0,03 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf.

Í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum á adalimumabi hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidiodomyces, pneumocystis, candida, aspergillus og listeria). Flest berklatilfellanna komu fram innan átta mánaða eftir að meðferð hófst og vera má að þetta endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

*Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun*

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknum á adalimumabi við Crohns sjúkdómi hjá börnum sáust auk þess engir illkynja sjúkdómar hjá 192 sjúklingum með útsetningu í 498,1 sjúklingaár. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 77 börnum með útsetningu í 80,0 sjúklingaár meðan á rannsókn á adalimumabi stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi, samanborið við hlutfallið 6,3 (3,4; 11,8) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá 3.444 samanburðarsjúklingum (miðgildi meðferðarlengdar var 4,0 mánuðir fyrir adalimumab og 3,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu samanburðarmeðferð). Hlutfall (95% öryggisbil) húðkrabbameina sem ekki voru sortuæxli, var 8,8 (6,0; 13,0) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0,7 (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

Þegar teknar voru saman upplýsingar úr þessum rannsóknum og opnum framlengdum rannsóknum sem enn standa yfir og er lokið þar sem miðgildi meðferðarlengdar er um það bil 3,3 ár, fjöldi sjúklinga er 6.427 og meðferðin nær yfir 26.439 sjúklingsár er hlutfall illkynja sjúkdóma, annarra en eitilæxla og húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli, um það bil 8,5 fyrir hver 1.000 sjúklingsár. Hlutfall húðkrabbameina annarra en sortuæxla, er um það bil 9,6 fyrir hver 1.000 sjúklingsár og hlutfall eitilæxla er um það bil 1,3 fyrir hver 1.000 sjúklingsár.

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma sem tilkynnt var um, um það bil 2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eitilæxli, eru um það bil 0,2 og 0,3 fyrir hver 1.000 meðferðarár, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilfellum T-eitilfrumuæxla í lifur og milta hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi (sjá kafla 4.4).

*Sjálfsmótefni*

Sermissýni sjúklinga voru rannsökuð með tilliti til sjálfsmótefna á ýmsum stigum rannsókna I‑V hjá iktsýkisjúklingum. Í þessum rannsóknum greindust 11,9% sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og 8,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu eða virku samanburðarlyfi, sem voru í upphafi með neikvæðan títra andkjarnamótefna, með jákvæðan títra í viku 24. Tveir sjúklingar, af þeim 3.441 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

*Lifur og gall*

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með iktsýki og sóraliðbólgu, sem stóðu yfir í 4 til 104 vikur, var aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 3,7% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,3% sjúklinga í viðmiðunarhópnum. Flest tilfelli ALAT aukningar urðu með samhliða notkun metotrexats. Engin aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með Crohn's sjúkdóm og sáraristilbólgu sem stóðu yfir í 4 til 52 vikur var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 0,9% sjúklinga sem fengu adalimumab og 0,9% sjúklinga í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem mat verkun og öryggi á tvöföldum viðhaldsskammti ákvörðuðum eftir þyngd í kjölfar upphafsmeðferðar eftir þyngd staðið hafði í allt að 52 vikur var aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, en 4 þeirra fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð við grunnlínu.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með skellusóra, sem stóðu yfir í 12 til 24 vikur, varð aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 1,8% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Engin aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með skellusóra.

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtur 80 mg í viku 0 og þar á eftir 40 mg aðra hverja viku frá og með viku 1) hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu í allt að 80 vikur með miðgildi útsetningar 166,5 dagar og 105,0 dagar hjá sjúklingum á adalimumabi og sjúklingum í samanburðarhópi tilgreint í sömu röð, kom fram aukning ALAT ≥3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Við allar ábendingarnar hjá sjúklingum með hækkun á ALAT í klínískum rannsóknum var hækkunin án einkenna og yfirleitt tímabundin og gekk til baka við áframhaldandi meðferð. Eftir markaðssetningu hefur þó einnig verið greint frá lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6‑mercaptopurin

Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum var tíðni aukaverkana sem tengjast illkynja og alvarlegum sýkingum hærri hjá þeim sem fengu samsetningu af adalimumabi og azathioprin/6‑mercaptopurin samanborið við þá sem fengu adalimumab eitt og sér.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Engar skammtaháðar eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Stærsti skammtur sem hefur verið metinn var endurtekin notkun 10 mg/kg í bláæð, sem er u.þ.b. 15 sinnum hærri en ráðlagður skammtur.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, TNF-alfa tálmar (Tumour necrosis factor alpha). ATC flokkur: L04AB04.

Amsparity er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu<https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Adalimumab binst sértækt við TNF og hlutleysir líffræðilega verkun TNF með því að hindra milliverkun þess við p55 og p75 TNF viðtaka á yfirborði frumna.

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 þar sem IC50 er 0,1‑0,2 nM).

Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumabi sást hröð minnkun á gildum efna sem tengjast bráðafasa bólgu (C‑reactive prótein (CRP) og sökks (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) og cytokina í sermi (IL‑6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumabs kom einnig fram lækkun gilda matrixmetalloproteinasa (MMP‑1 og MMP‑3) í sermi, sem valda vefjabreytingum sem leiða til brjóskeyðingar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

Hröð minnkun á CRP gildum sást einnig hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt, sjúklingum með Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og graftarmyndandi svitakirtlabólgu eftir meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNFα. Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

*Fullorðnir með iktsýki*

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumabs voru metin í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði.

Í RA rannsókn I var 271 sjúklingur, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaður. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í 26 vikur voru gefin 20 eða 40 mg af adalimumabi með inndælingu undir húð aðra hverja viku og lyfleysa hina vikuna eða í hverri viku; lyfleysa var gefin í hverri viku í jafn langan tíma. Engin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf voru leyfð.

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumabi á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 viknanna tóku 457 sjúklingar þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumabi/metotrexati aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að sleppa notkun annarra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða halda áfram fyrri meðferð við iktsýki með því skilyrði að meðferðin væri stöðug í að minnsta kosti 28 daga. Þessar meðferðir voru metotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eða gullsölt. Sjúklingunum var með slembivali skipt í hópa sem fengu 40 mg af adalimumabi eða lyfleysu aðra hverja viku í 24 vikur.

Í RA rannsókn V var lagt mat á 799 fullorðna sjúklinga með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki á byrjunarstigi (að meðaltali hafði sjúkdómurinn varað skemur en í 9 mánuði), sem ekki höfðu fengið metotrexat. Í rannsókninni var lagt mat á verkun samsettrar meðferðar með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku/ásamt metotrexati, adalimumabi 40 mg eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versnunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu 104 vikunum var lokið voru 497 sjúklingar skráðir í opna framhaldsrannsókn þar sem 40 mg af adalimumabi voru gefin aðra hvora viku í allt að 10 ár.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsóknar IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur.

*ACR svörun*

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 var í samræmi milli RA rannsókna I, II og III. Niðurstöður fyrir 40 mg aðra hverja viku eru teknar saman í töflu 7.

**Tafla 7. ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (hlutfall sjúklinga)**

| **Svörun** | **RA rannsókn Ia\*\*** | | **RA rannsókn IIa\*\*** | | **RA rannsókn IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lyfleysa/MTXc**  **n=60** | **Adalimumabb**  **/MTXc**  **n=63** | **Lyfleysa**  **n=110** | **Adalimumabb**  **n=113** | **Lyfleysa**  **/MTXc**  **n=200** | **Adalimumabb/MTXc**  **n=207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |
| a RA rannsókn I í 24. Viku, RA rannsókn II í 26. Viku, og RA rannsókn III í 24. Og 52. Viku.  b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.  c MTX = metotrexat.  \*\* p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu. | | | | | | |

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat læknis og sjúklings á virkni sjúkdómsins og verkjum, fötlunarstuðull (disability index, HAQ) og CPR (mg/dl) gildi) betri í 24. Eða 26. Viku samanborið við lyfleysu. Í RA rannsókn III hélst bati áfram út viku 52.

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 114 sjúklingar áfram með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 5 ár. 86 af þessum sjúklingum (75,4%) sýndu ACR 20 svörun, 72 af þessum sjúklingum (63,2%) sýndu ACR 50 svörun og 41 af þessum sjúklingum (36%) sýndu ACR 70 svörun. Af 207 sjúklingum, hélt 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. 64 af þessum sjúklingum (79,0%) sýndu ACR 20 svörun, 56 af þessum sjúklingum (69,1%) sýndu ACR 50 svörun og 43 af þessum sjúklingum (53,1%) sýndu ACR 70 svörun.

Í RA rannsókn IV var ACR 20 svörun sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi auk hefðbundinnar meðferðar, tölfræðilega marktækt betri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar (p < 0,001).

Í RA rannsóknum I-IV náðu sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi tölfræðilega marktækt betri ACR 20 og 50 svörun samanborið við lyfleysu, sem kom fram þegar á fyrstu til annarri viku eftir að meðferð var hafin.

Í RA rannsókn V hjá sjúklingum með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu fengið metotrexat, hafði samsett meðferð með adalimumabi og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og adalimumab eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 8).

**Tafla 8. ACR svörun í RA rannsókn V (hlutfall sjúklinga)**

| **Svörun** | **Metotrexat**  **n=257** | **Adalimumab**  **n=274** | **Adalimumab/metotrexat**  **n=268** | **p‑gildia** | **p‑gildib** | **p‑gildic** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Vika 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Vika 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Vika 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  b p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann‑Whitney U prófi.  c. p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann‑Whitney U prófi. | | | | | | |

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var ACR svörunarhlutfalli viðhaldið samkvæmt eftirfylgni í allt að 10 ár. Af 542 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. Á meðal þeirra náðu 154 sjúklingar (90,6%) ACR 20 svörun, 127 sjúklingar (74,7%) náðu ACR 50 svörun og 102 sjúklingar (60%) náðu ACR 70 svörun.

Í viku 52 höfðu 42,9% sjúklinga sem fengu samsetta adalimumab/metotrexat meðferð náð klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p <0,001) og adalimumab eitt sér (p < 0,001) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð (p=0,447). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, lauk 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

*Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í RA rannsókn III, þar sem sjúklingar sem fengu adalimumab höfðu að meðaltali verið með iktsýki í um það bil 11 ár, voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori og þáttum þess (change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components), úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score (JSN)). Eftir 6 og 12 mánuði sást marktækt minni versnun sjúkdómsins, staðfest með myndgreiningu, hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 9).

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metinn með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 48 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni. Eftir 10 ár voru 79 af 207 sjúklingum sem í upphafi fengu meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metnir með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 40 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni.

**Tafla 9. Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa/MTXa** | **Adalimumab/MTX 40 mg aðra hverja viku** | **Lyfleysa/MTX-adalimumab/MTX (95% öryggisbilb)** | **p-gildi** |
| Heildar Sharp skor | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Úrátustig | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| JSNd skor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |
| a metotrexat  b. 95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.  c Á grundvelli raðgreiningar.  d Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score). | | | | |

Í RA rannsókn V voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori (sjá töflu 10).

**Tafla 10. Meðaltalsgildi breytinga eftir 52 vikur í RA rannsókn V, samkvæmt myndgreiningu**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Metotrexat**  **n=257**  **(95% öryggisbil)** | **Adalimumab**  **n=274**  **(95% öryggisbil)** | **Adalimumab/**  **metotrexat**  **n=268**  **(95% öryggisbil)** | **p-gildia** | **p-gildib** | **p-gildic** |
| Heildar Sharp skor | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Úrátustig | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| JSN skor | 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-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  b p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  c p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi. | | | | | | |

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu adalimumab/metotrexat meðferðina (63,8% og 61,2%, tilgreint í sömu röð) en fyrir meðferð með metotrexati einu sér (37,4% og 33,5%, tilgreint í sömu röð, p < 0,001) og meðferð með adalimumabi einu sér (50,7%, p < 0,002 og 44,5%, p < 0,001, tilgreint í sömu röð).

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var meðalbreyting frá upphafsgildi að ári 10 í aðlöguðu heildar Sharp skori 10,8, 9,2 og 3,9 hjá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað til að fá metotrexat eitt og sér, adalimumab eitt og sér og adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, tilgreint í sömu röð. Samsvarandi hlutfall sjúklinga með enga versnun samkvæmt myndgreiningu var 31,3%, 23,7% og 36,7%, tilgreint í sömu röð.

*Lífsgæði og starfsvirkni*

Heilsutengd lífsgæði og starfsvirkni voru metin með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum, en þetta var fyrirfram skilgreindur fyrsti endapunktur RA rannsóknar III, í viku 52. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. Mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum styðja þessar niðurstöður með tölfræðilega marktæku PCS skori (physical component summary scores) ásamt tölfræðilega marktæku sársauka- og lífsþróttarskori (pain and vitality domain scores) fyrir 40 mg aðra hverja viku. Tölfræðilega marktækt minni þreyta, mæld með FACIT-skori (functional assessment of chronic illness therapy), kom fram í þeim þremur rannsóknum þar sem þetta var metið (RA rannsóknir I, III og IV).

Í RA rannsókn III hélst ávinningur hjá flestum sjúklingum hvað varðar starfsvirkni og við áframhaldandi meðferð viðhélst ávinningur út viku 520 (120 mánuðir) í opnu meðferðinni. Ávinningur hvað varðar lífsgæði var metinn allt til viku 156 (36 mánuðir) og ávinningurinn hélst allan þann tíma.

Í RA rannsókn V sást meiri ávinningur (p < 0,001) eftir 52 vikur hvað varðar HAQ fötlunarstuðul og líkamlega þáttinn í SF 36, þegar um var að ræða samsetta adalimumab/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér og adalimumabi einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

*Skellusóri hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru rannsökuð í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið altæka meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumabs voru einnig rannsökuð í slembaðri tvíblindri rannsókn (sóra rannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum.

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með PASI svörun ≥ 75 í 33. Viku og upphaflega var með slembivali skipað í þann hóp sem fékk virka meðferð í meðferðarlotu A, var aftur með slembivali skipað í annars vegar hóp sem fékk 40 mg adalimumab aðra hverja viku og hins vegar hóp sem fékk lyfleysu í 19 vikur til viðbótar í meðferðarlotu C. Meðaltals PASI skor við upphaf rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 18,9 og PGA var frá í meðallagi alvarlegt (53% sjúklinga) til alvarlegt (41%) og mjög alvarlegt (6%).

Í sórarannsókn II (CHAMPION) voru öryggi og verkun adalimumabs borin saman við metotrexat og lyfleysu hjá 271 sjúklingi. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 7,5 mg upphafsskammt af metotrexati og síðan skammtaaukningu fram að 12. Viku að hámarki 25 mg eða 80 mg upphafsskammt af adalimumabi og síðan 40 mg aðra hverja viku (sem byrjað var að gefa viku eftir upphafsskammtinn) í 16 vikur. Engin gögn eru til sem sýna samanburð á adalimumabi og metotrexati lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá vægu (< 1% sjúklinga) til í meðallagi alvarlegt (48%) til alvarlegt (46%) til mjög alvarlegt (6%).

Sjúklingar sem tóku þátt í öllum 2. Stigs og 3. Stigs sórarannsóknum voru hæfir til að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem adalimumab var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

Í sórarannsóknum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. Viku (sjá töflur 11 og 12).

**Tafla 11. Sórarannsókn I (REVEAL) – Verkun eftir 16 vikur**

|  | **Lyfleysa**  **N=398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg aðra hverja viku**  **N=814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: ekkert/lágmark | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).  b p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu | | |

**Tafla 12. Sórarannsókn II (CHAMPION) – Verkun eftir 16 vikur**

|  | **Lyfleysa**  **N=53**  **n (%)** | **Metotrexat**  **N=110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg aðra hverja viku**  **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 |
| PGA: ekkert/lágmark | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a,b |
| a p < 0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu  b  p < 0,001 adalimumab samanborið við metotrexat  c p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu  d p < 0,05 adalimumab samanborið við metotrexat | | | |

Í sórarannsókn I kom fram „missir fullnægjandi svörunar“ hjá 28% sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun og var að nýju skipt með slembivali yfir í lyfleysu í viku 33 en þetta hlutfall var 5% hjá þeim sem héldu áfram að nota adalimumab, p<0,001 (PASI skor eftir viku 33 og í eða fyrir viku 52 sem leiddi til <50 PASI svörunar samanborið við upphafsgildi og að minnsta kosti 6 stiga aukningar í PASI skori miðað við viku 33). Af þeim sjúklingum sem misstu fullnægjandi svörun eftir að hafa verið slembiraðað að nýju í lyfleysuhóp og sem síðan tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn voru 38% (25/66) og 55% (36/66) sjúklinga sem endurheimtu PASI 75 svörun eftir endurtekna meðferð í 12 vikur (fyrri hópur) og 24 vikur (seinni hópur).

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með adalimumabi í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með adalimumabi í opnu framhaldsrannsókninni. Hlutfall svörunar á PASI 75 var 74,7% og heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum var 59,0%, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur). Í greiningu, þar sem litið var svo á að allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana eða skorts á verkun, eða sem fengu aukna skammta, hefðu ekki svarað meðferðinni, var tíðni svörunar á PASI 75 69,6% og heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum 55,7%, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur).

Samtals 347 sjúklingar, sem höfðu náð stöðugri svörun, tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn sem lagði mat á stöðvun meðferðar og endurmeðferð. Einkenni sóra komu smám saman aftur fram eftir að meðferð var hætt og var miðgildi tíma að bakslagi (versnun skv. heildarmati læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) í miðlungs slæmt eða verra) u.þ.b. 5 mánuðir. Enginn þessara sjúklinga upplifði bata eftir að meðferð var hætt. Samtals 76,5% (218/285) sjúklinga sem fóru í endurmeðferð fengu heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) „ekkert“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1% [123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8% [95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

Í viku 16 var samkvæmt mati með mælikvarða á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index) sýnt fram á marktækan árangur miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu (rannsóknir I og II) og metotrexat (rannsókn II). Rannsókn I sýndi einnig fram á marktækan mun á líkamlegri og andlegri líðan skv. SF‑36 skori samanborið við lyfleysu.

Í opinni framhaldsrannsókn, hjá sjúklingum sem skammtar voru auknir hjá úr 40 mg aðra hverja viku í 40 mg vikulega vegna þess að PASI svörun var undir 50%, náðu 26,4% sjúklinga (92/349) PASI 75 svörun í viku 12 og 37,8% (132/349) í viku 24.

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 16 vikur. Í viku 16 reyndust tölfræðilega marktækt fleiri úr hópnum sem fékk adalimumab hafa náð PGA gildi sem „laus við“ eða „nánast laus við“ sóra á höndum og/eða fótum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (30,6% á móti 4,3%, talið í sömu röð [P = 0,014]).

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-F skori fyrir naglasóra (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 13). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA ≥ 10% (60% sjúklinga) og BSA < 10% og ≥ 5% (40% sjúklinga)).

**Tafla 13. Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur**

| **Endapunktur** | **Vika 16**  **Samanburður við lyfleysu** | | **Vika 26**  **Samanburður við lyfleysu** | | **Vika 52**  **Opinn hluti rannsóknar** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lyfleysa**  **N=108** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=109** | **Lyfleysa**  **N=108** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=109** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA‑F ekkert/í lágmarki og ≥ 2‑stiga ávinningur (%) | 2,9 | 29.7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Hlutfallsleg breyting í heildarskori fyrir neglur; NAPSI (%) | -7,8 | -44.2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu | | | | | |

Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi sýndu tölfræðilega marktækan ávinning eftir 26 vikur samanborið við lyfleysu með mælikvarða á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

*Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin hjá yfir 1.500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn‘s Disease Activity Index] ≥ 220 og ≤ 450), í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicylötum, barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfjum var leyfð og 80% sjúklinganna héldu áfram notkun að minnsta kosti eins þessara lyfja.

Lagt var mat á hvenær klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem CDAI < 150) náðist í tveimur rannsóknum, CD rannsókn I (CLASSIC I) og CD rannsókn II (GAIN). Í CD rannsókn I var 299 sjúklingum, sem ekki höfðu áður fengið TNF-blokka, slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Lyfleysa í viku 0 og viku 2, adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2, 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, og 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2. Í CD rannsókn II var 325 sjúklingum, sem ekki svöruðu lengur meðferð með infliximabi eða þoldu ekki slíka meðferð, slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

Í CD rannsókn III (CHARM) var lagt mat á hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð. Í CD rannsókn III fengu 854 sjúklingar 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, án blindunar. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

Hlutfall þeirra sem náðu sjúkdómshléi og hlutfall svörunar í CD rannsókn I og CD rannsókn II koma fram í töflu 14.

**Tafla 14. Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun (hlutfall sjúklinga)**

|  | **CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab** | | | **CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa**  **N=74** | **Adalimumab**  **80/40 mg**  **N=75** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N=76** | **Lyfleysa**  **N=166** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N=159** |
| Vika 4 |  |  |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |
| Öll p‑gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Svipuð hlutföll sjúkdómshlés komu fram í viku 8 hvað varðar 160/80 mg og 80/40 mg skammta við innleiðingu meðferðar og oftar var greint frá aukaverkunum í hópnum sem fékk 160/80 mg.

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 15. Niðurstöður hvað varðar klínískt sjúkdómshlé voru til þess að gera lítið breytilegar, óháð fyrri meðferð með TNF-blokka.

Sjúkdómstengd sjúkrahúsvist og skurðaðgerðir voru tölfræðilega marktækt færri með adalimumabi borið saman við lyfleysu í viku 56.

**Tafla 15. Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun (hlutfall sjúklinga)**

|  | **Lyfleysa** | **40 mg adalimumab**  **aðra hverja viku** | **40 mg adalimumab**  **vikulega** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vika 26** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 17% | 40%\* | 47%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 27% | 52%\* | 52%\* |
| Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 3% (2/66) | 19% (11/58)\*\* | 15% (11/74)\*\* |
| **Vika 56** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 12% | 36%\* | 41%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 17% | 41%\* | 48%\* |
| Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 5% (3/66) | 29% (17/58)\* | 20% (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum  \*\* p < 0,02 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum  a Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar | | | |

Af þeim sjúklingum sem ekki sýndu svörun í viku 4 höfðu 43% sjúklinga í viðhaldsmeðferð með adalimumabi svarað meðferðinni í viku 12 en 30% þeirra sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu. Þessar niðurstöður benda til þess að sumir sjúklingar sem ekki hafa svarað meðferð í viku 4 hafi hugsanlega ávinning af áframhaldandi viðhaldsmeðferð út viku 12. Meðferð lengur en í 12 vikur leiddi ekki til marktækt betri svörunar (sjá kafla 4.2).

117/276 sjúklingum úr CD rannsókn I og 272/777 sjúklingum úr CD rannsóknum II og III var fylgt eftir í a.m.k. 3 ár af opinni meðferð með adalimumabi. 88 og 189 sjúklingar, í sömu röð, héldu áfram að vera í sjúkdómshléi. Klínískri svörun (CR-100) var viðhaldið hjá 102 og 233 sjúklingum í sömu röð.

*Lífsgæði*

Í CD rannsókn I og CD rannsókn II náðist tölfræðilega marktækur bati í viku 4 samkvæmt sjúkdómssértæku heildarskori IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), hjá sjúklingum sem fengu með slembivali adalimumab 80/40 mg eða 160/80 mg, samanborið við lyfleysu, og þessi bati var einnig til staðar í viku 26 og viku 56 í CD rannsókn III, hjá þeim sem fengu adalimumab, samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

*Fullorðnir með æðahjúpsbólgu*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá fullorðnum sjúklingum með miðlæga, baklæga og útbreidda æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki er af völdum sýkingar, að undanskildum sjúklingum með einangraða fremri æðahjúpsbólgu, í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (UV I og II). Sjúklingar fengu lyfleysu eða adalimumab með upphafsskammtinum 80 mg sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku með byrjun einni viku eftir að upphafsskammtinn. Stöðugur skammtur af einu ónæmisbælandi lyfi, sem ekki var líftæknilyf, var leyfður.

Í rannsókn UV I var lagt mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (prednisón 10 til 60 mg/dag til inntöku). Allir sjúklingar fengu 2 vikna staðlaðan skammt sem var 60 mg/dag af prednisóni við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með nauðsynlegri áætlun um minnkun skammta smám og notkun barkstera var að fullu hætt í viku 15.

Í rannsókn UV II var lagt mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langtímameðferð með barksterum (prednisón 10 til 35 mg/dag til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Sjúklingar fylgdu síðan nauðsynlegri áætlun um minnkun skamta smám saman og notkun barkstera var að fullu hætt í viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknunum var tími fram að meðferðarbresti. Skilgreining á meðferðarbresti var niðurstaða vegna nokkurra þátta, byggt á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdum í sjónuæðum, frumustigun í fremra augnhólfi, stigun móðu á glerhlaupi og bestu leiðréttu sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Sjúklingar sem kláruðu rannsóknir UV I og UV II voru hæfir til að taka þátt í langtíma framlengdri rannsókn án samanburðar sem átti að taka 78 vikur. Sjúklingar fengu að halda áfram á rannsóknarlyfjunum eftir viku 78 þar til þeir höfðu aðgang að adalimumabi.

*Klínísk svörun*

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndu tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 16). Í báðum rannsóknunum komu áhrif adalimumabs á tíðni meðferðarbrests snemma fram og voru viðvarandi, miðað við lyfleysu (sjá mynd 1).

**Tafla 16. Tími fram að meðferðarbresti í rannsóknum UV I og UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Greining**  **Meðferð** | **N** | **Meðferðar-brestur**  **N (%)** | **Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti (mánuðir)** | **HRa** | **95% öryggisbil fyrir HRa** | ***P* gildib** |
| **Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I** | | | | | | |
| Frumgreining (ITT) | | | | | | |
| Lyfleysa | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II** | | | | | | |
| Frumgreining (ITT) | | | | | | |
| Lyfleysa | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða í eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talinn sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.  a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.  b Tvíhliða *P* gildi úr log rank prófi.  c NE = ekki hægt að meta. Tilvik kom fram hjá innan við helmingi þeirra sem voru í hættu. | | | | | | |

**Mynd 1. Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6   
(Rannsókn UV I) eða viku 2 (Rannsókn UV II)**

**TÍÐNI MEÐFERÐARBRESTS (%)**



Rannsókn UV I

Adalimumab

Lyfleysa

Meðferð

**TÍMI (MÁNUÐIR)**



Rannsókn UV II

Adalimumab

Lyfleysa

Meðferð

**TÍMI (MÁNUÐIR)**

**TÍÐNI MEÐFERÐARBRESTS (%)**

Athugið: P# = Lyfleysa (fjöldi atvika/fjöldi í hættu); A# = Adalimumab (fjöldi atvika/fjöldi í hættu).

Marktækur munur sást í rannsókn UV I adalimumabi í hag samanborið við lyfleysu fyrir hvern þátt meðferðarbrests. Marktækur munur sást í rannsókn UV II aðeins fyrir sjónskerpu en aðrir þættir voru adalimumabi tölulega í hag.

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum, án samanburðar, UV I og UV II, voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávika eða fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 364 sem eftir voru, náðu 269 matshæfir sjúklingar (74%) 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) voru 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. Upplýsingar sem safnað var eftir viku 78 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður en skráðum sjúklingum fækkaði eftir þennan tíma. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni, hættu samtals 18% vegna aukaverkana og 8% vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

*Lífsgæði*

Niðurstöður skráðar af sjúklingum varðandi sjóntengda virkni voru mældar í báðum klínísku rannsóknunum með NEI VFQ‑25. Í rannsókn UV I var adalimumab tölulega betra í meirihluta undirstiga með tölfræðilega marktækan meðalmun fyrir almenna sjón, augnverk, nærsjón, geðheilsu, og heildarstig og fyrir almenna sjón og geðheilsu í rannsókn UV II. Áhrif tengd sjón voru adalimumabi ekki tölulega í hag fyrir litasjón í rannsókn UV I og fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn adalimumabi geta myndast meðan á meðferð með adalimumabi stendur. Myndun mótefna gegn adalimumabi tengist aukinni úthreinsun og minni verkun adalimumabs. Engin augljós tengsl eru milli tilvistar mótefna gegn adalimumabi og myndunar aukaverkana.

Börn

*Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í tveimur rannsóknum (pJIA I og II) hjá börnum með virka sjálfvakta fjölliðagigt eða pJIA (polyarticular course juvenile idiopathic arthritis), þar sem sjúkdómurinn hafði byrjað á mismunandi vegu (yfirleitt með neikvæðan gigtarþátt eða jákvæð próf fyrir fjölliðagigt og liðagigt sem hefur náð til nokkurra liða).

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4‑17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag að hámarki). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m2 upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis- og hámarksskammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 17.

**Tafla 17. Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldurshópur** | **Fjöldi sjúklinga í upphafi n (%)** | **Minnsti, miðgildis- og hámarksskammtur** |
| 4 til 7 ára | 31 (18,1) | 10, 20 og 25 mg |
| 8 til 12 ára | 71 (41,5) | 20, 25 og 40 mg |
| 13 til 17 ára | 69 (40,4) | 25, 40 og 40 mg |

Sjúklingar með barna ACR 30 svörun í viku 16 voru hæfir til að vera slembiraðað í tvíblinda hlutann og fengu annaðhvort adalimumab 24 mg/m2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥ 30% frá upphafsgildi í ≥ 3 af 6 ACR viðmiðunargildum barna, ≥ 2 virkir liðir og bati um > 30% í ekki fleiri en 1 af 6 viðmiðunargildunum. Eftir 32 vikur eða þegar sjúkdómur blossaði upp voru sjúklingarnir hæfir til að fara í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar.

**Tafla 18. Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hópur** | **Metotrexat** | | **Án metotrexats** | |
| **Fasi** |  | |  | |
| Opinn innleiðsluhluti 16 vikur |  | |  | |
| Barna ACR 30 svörun (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Verkun-niðurstöður | | | | |
| Tvíblint 32 vikur | Adalimumab/metotrexat  (N = 38) | Lyfleysa/metotrexat  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Lyfleysa  (N = 28) |
| Sjúkdómur blossar upp við lok 32 viknaa (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)c |
| Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossar upp | >32 vikur | 20 vikur | >32 vikur | 14 vikur |
| a Barna ACR 30/50/70 svörun í viku 48 marktækt meiri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

Hjá þeim sem sýndu svörun í viku 16 (n=144) var barna ACR 30/50/70/90 svörun viðhaldið í allt að sex ár í opna viðbótarhlutanum hjá sjúklingum sem fengu adalimumab út rannsóknartímann. Alls fengu 19 einstaklingar meðferð í 6 ár eða lengur, af þeim voru 11 á aldrinum 4 til 12 ára og 8 á aldrinum 13 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumabi og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumabs ráðlögð í samhliða meðferð með metotrexati og sem einlyfjameðferð fyrir þá sjúklinga sem meðferð með metotrexati á ekki við hjá (sjá kafla 4.2).

pJIA II

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 ‑ < 4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu < 15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m2 líkamsyfirborðs af adalimumabi, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

Í 12. viku var PedACR30 svörun 93,5% og í 24. viku var svörunin 90,0%, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með PedACR50/70/90 í 12. viku var 90,3%/61,3%/38,7% og í 24. viku 83,3%/73,3%/36,7%. Meðal þeirra sem sýndu svörun (Pediatric ACR 30) í 24. viku (n=27 af 30 sjúklingum), hélst svörunin í allt að 60 vikur í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

*Festumeinstengd liðagigt*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali -62,6% (-88,9% að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við -11,6% (-50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata, samt ekki marktækan, í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR 50 svörun og barna ACR 70 svörun.

*Skellusóri hjá börnum*

Verkun adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA (Physician’s Global Assessment) ≥ 4 eða > 20% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða > 10% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 eða ≥ 10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

Sjúklingar fengu adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku (allt að 40 mg), 0,4 mg/kg aðra hverja viku (allt að 20 mg) eða metotrexat 0,1‑0,4 mg/kg vikulega (allt að 25 mg). Eftir 16 vikur höfðu fleiri sjúklingar sýnt jákvæða svörun sem var slembiraðað til að fá adalimumab 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

**Tafla 19. Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur**

|  | **MTXa**  **N=37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku**  **N=38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: ekkert/lágmarkc | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| a MTX = metotrexat  b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat  c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat | | |

Sjúklingar sem náðu PASI 75 svörun og PGA ekkert eða í lágmarki voru teknir af meðferð í allt að 36 vikur og fylgst var með hvort sjúkdómurinn versnaði (þ.e. versnun um a.m.k. 2 PGA stig). Sjúklingar fengu síðan aftur meðferð með adalimumabi 0,8 mg/kg aðra hverja viku í 16 vikur til viðbótar og svörun sem kom fram við endurmeðferð var svipuð og var á fyrra tvíblinda tímabilinu: PASI 75 svörun var 78,9% (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6% (10 af 19 þátttakendum).

Í opna hluta rannsóknarinnar hélst svörun PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki í allt að 52 vikur án þess að eitthvað nýtt kæmi fram um öryggi.

*Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Lagt var mat á adalimumab í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn sem gerð var til þess að meta öryggi og verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með skömmtum byggðum á líkamsþyngd (< 40 kg eða ≥ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6‑17 ára með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn‘s Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

Allir sjúklingar fengu opna upphafsmeðferð með skammti byggðum á líkamsþyngd: 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 fyrir sjúklinga ≥ 40 kg og 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2 fyrir sjúklinga < 40 kg.

Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd á þeim tíma og fengu annaðhvort lágskammt eða hefðbundinn viðhaldsskammt eins og sýnt er í töflu 20.

**Tafla 20. Viðhaldsskammtur**

| **Þyngd sjúklings** | **Lágskammtur** | **Hefðbundinn skammtur** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg aðra hverja viku | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | 20 mg aðra hverja viku | 40 mg aðra hverja viku |

*Verkun*

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var klínískt sjúkdómshlé í viku 26, skilgreint sem PCDAI stig ≤ 10.

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækkun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 21. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 22.

**Tafla 21. CD rannsókn hjá börnum – PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun**

|  | **Hefðbundinn skammtur**  **40/20 mg aðra hverja viku**  **N = 93** | **Lágskammtur**  **20/10 mg aðra hverja viku**  **N = 95** | **P gildi\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vika 26** |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Klínísk svörun | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **Vika 52** |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Klínísk svörun | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum. | | | |

**Tafla 22. CD rannsókn hjá börnum – Notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Hefðbundinn skammtur**  **40/20 mg aðra hverja viku** | **Lágskammtur**  **20/10 mg aðra hverja viku** | **P gildi1** |
| **Notkun barkstera hætt** | **N=33** | **N=38** |  |
| Vika 26 | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| Vika 52 | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt2** | **N=60** | **N=57** |  |
| Vika 52 | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Sjúkdómshlé með tilliti til fistla3** | **N=15** | **N=21** |  |
| Vika 26 | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| Vika 52 | 40,0% | 23,8% | 0,303 |
| 1 p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.  2 Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.  3 skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst | | | |

Tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar miðað við upphafsgildi kom í ljós í viku 26 og 52 varðandi líkamsþyngdarstuðul og vaxtarhraða í báðum meðferðarhópunum.

Tölfræðilega og klínískt marktæk aukning miðað við upphafsgildi kom einnig í ljós í báðum meðferðarhópunum með tilliti til lífsgæða (þ.m.t. IMPACT III).

Eitt hundrað sjúklingar (n=100) úr CD rannsókninni hjá börnum héldu áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 5 ára meðferð með adalimumabi héldu 74,0% (37/50) af þeim 50 sjúklingum sem voru ennþá í rannsókninni áfram að vera í klínísku sjúkdómshléi og 92,0% (46/50) sjúklinga héldu áfram að sýna klíníska svörun samkvæmt PCDAI kvarða.

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

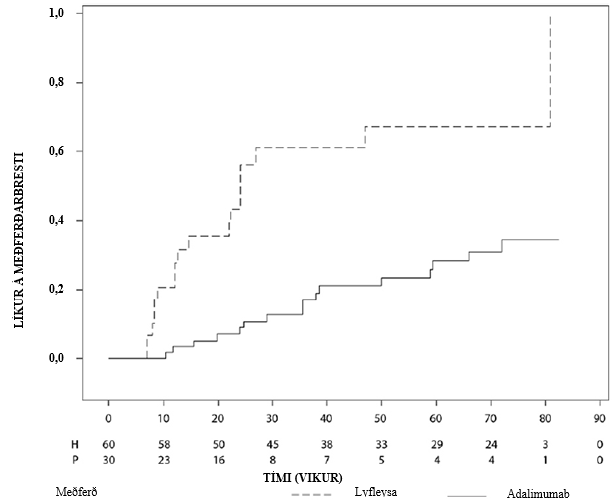
Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki var af völdum sýkingar, í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraði ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests voru versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja sem ekki var leyfð og frestun meðferðar í lengri tíma.

*Klínísk svörun*

Adalimumab lengdi marktækt tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 1, P < 0,0001 frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Mynd 2. Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum**



Athugið: P = Lyfleysa (fjöldi í hættu); H = Adalimumab (fjöldi í hættu).

**5.2 Lyfjahvörf**

Frásog og dreifing

Eftir gjöf 24 mg/m2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru á aldrinum 4 til 17 ára var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld frá viku 20 til 48) adalimumabs í sermi 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% frávikshlutfall [CV]) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% frávikshlutfall) með samhliða notkun metotrexats.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og vógu < 15 kg, og sem fengu adalimumab 24 mg/m2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 24 mg/m2 ( að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld í viku 24) adalimumabs í sermi 8,8 ± 6,6 μg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11,8 ± 4,3 μg/ml með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 0,8 mg/kg (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með langvinnan skellusóra var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (±SD) adalimumabs u.þ.b. 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% frávikshlutfall [CV]).

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumabs 160/80 mg eða 80/40 mg í viku 0 og viku 2 í opnu rannsókninni eftir því hvort líkamsþyngd var undir eða yfir 40 kg. Í viku 4 var sjúklingum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd í meðferðarhóp sem annaðhvort fékk hefðbundinn (40/20 mg aðra hverja viku) eða lágskammt (20/10 mg aðra hverja viku). Meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7 ± 6,6 μg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6 ± 6,1 μg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

Hjá sjúklingum sem voru áfram í slembiröðuðum hópum var meðaltal lægstu þéttni (±SD) adalimumabs í sermi í viku 52 9,5 ± 5,6 μg/ml í hópnum sem fékk hefðbundinn skammt og 3,5 ± 2,2 μg/ml í hópnum sem fékk lágskammt. Meðaltal lægstu þéttni hélst hjá sjúklingum sem fengu áfram meðferð með adalimumabi aðra hverja viku í 52 vikur. Hjá sjúklingum þar sem skammtur var aukinn úr annarri hverri viku í vikulega skammta var meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, vikulega) og 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, vikulega) í viku 52.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermun byggð á lyfjahvörfum við aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakin liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka útsetningu í upphafi.

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband útsetningar og svörunar milli plasmaþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmaþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 μg/ml (95% CI: 1‑6 μg/ml).

Samband útsetningar og svörunar milli þéttni adalimumabs og verkunar hjá börnum með alvarlegan langvinnan skellusóra var staðfest fyrir PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki, í sömu röð. PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki jókst með aukinni þéttni adalimumabs, bæði með svipað sýnilegt EC50 um það bil 4,5 μg/ml (95% CI 0,4‑47,6 og 1,9‑10,5, í sömu röð).

Fullorðnir

Frásog og dreifing adalimumabs voru hæg eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (Vss) frá 5 til 6 lítrum og lokaþrepshelmingunartíminn var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31‑96% þess sem var í sermi.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku undir húð hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki var lægsta þéttni við jafnvægi um 5 μg/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 μg/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

Hjá fullorðnum sórasjúklingum var lægsta þéttni við jafnvægi 5 μg/ml við 40 mg adalimumab einlyfjameðferð aðra hverja viku.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5,5 μg/ml á innleiðingartímabilinu. 160 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af adalimumabi í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 μg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 μg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu 40 mg viðhaldsskammt af adalimumabi aðra hverja viku.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu, leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku sem hefst í viku 1, til meðaltalsþéttni við jafnvægi um það bil 8 til 10 µg/ml.

Lyfjahvörf þýðis og hermilíkan lyfjahvarfa/lyfhrifa spáði fyrir um sambærilega útsetningu fyrir adalimumabi og verkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með 80 mg aðra hverja viku þegar borið er saman við 40 mg í hverri viku (þ.m.t. fullorðnir sjúklingar með iktsýki, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, sáraristilbólgu, Crohns sjúkdóm eða sóra, unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og börn ≥ 40 kg með Crohns sjúkdóm).

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum í gögnum frá yfir 1.300 sjúklingum með iktsýki, leiddu í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar adalimumabs með aukinni líkamsþyngd. Kyn og aldur virtust hafa óveruleg áhrif á úthreinsun adalimumabs eftir að leiðrétt hafði verið fyrir þyngdarmuni. Þéttni óbundins adalimumabs (ekki bundið við mótefni gegn adalimumabi (anti-adalimumab antibodies, [AAA])) í sermi var lægri hjá sjúklingum sem voru með mælanlegt AAA.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomolgus öpum í skömmtunum 0, 30 og 100 mg/kg (9‑17 apar/hóp), komu ekki fram neinar vísbendingar um fósturskemmdir af völdum adalimumabs. Hvorki rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né venjulegt mat á frjósemi og eiturverkunum eftir fæðingu hafa verið gerðar fyrir adalimumab vegna skorts á heppilegu líkani fyrir mótefni sem hafa takmarkaða víxlvirkni við TNF nagdýra og vegna myndunar hlutleysandi mótefna í nagdýrum.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

L-histidín

L-histidínhýdróklóriðeinhýdrat

Súkrósi

Tvínatríumedetattvíhýdrat

L-metíónín

Pólýsorbat 80

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Staka Amsparity áfyllta sprautu má geyma við hitastig upp að hámarki 30°C í allt að 30 daga. Sprautuna verður að verja gegn ljósi og farga ef hún er ekki notuð innan 30 daga tímabilsins.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Amsparity 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I), með stimpiltappa (klóróbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

* 2 áfylltum sprautum (0,4 ml af sæfðri lausn), ásamt 2 sprittþurrkum, hver áfyllt sprauta er í þynnupakkningu.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2024

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Upplýsingar á íslensku eru á [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/).

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn

**2. INNIHALDSLÝSING**

Hver 0,8 ml stakur skammtur í hettuglasi inniheldur 40 mg af adalimumabi.

Adalimumab er raðbrigða, manna einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínahamstra (Chinese hamster ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus til mjög ljósbrún lausn.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Amsparity er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Amsparity eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati (varðandi verkun einlyfjameðferðar sjá kafla 5.1). Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

*Festumeinstengd liðagigt*

Amsparity er ætlað til meðferðar á virkri festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum, 6 ára og eldri þegar svörun við hefðbundnum meðferðum hefur ekki verið fullnægjandi eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellusóri hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á alvarlegum langvinnum skellusóra hjá börnum og unglingum frá 4 ára aldri þegar svörun við húðmeðferð og ljósameðferðum hefur ekki verið fullnægjandi eða slíkar meðferðir eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Amsparity er ætlað til meðferðar við virkri miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (hidradenitis suppurativa, HS) (acne inversa) hjá unglingum frá 12 ára aldri þegar svörun við hefðbundinni altækri meðferð við graftarmyndandi svitakirtlabólgu hefur ekki verið fullnægjandi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum (frá 6 ára aldri) þegar svörun við hefðbundnum meðferðum þ.m.t. næringarmeðferð og barksterum og/eða ónæmistemprandi lyfjum hefur ekki verið fullnægjandi, eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Sáraristilbólga hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri sáraristilbólgu hjá börnum (frá 6 ára aldri) sem ekki hafa svarað með fullnægjandi hætti hefðbundinni meðferð þ.m.t. með barksterum og/eða 6‑mercaptopurini (6-MP) eða azathioprini (AZA) eða sem þola ekki eða hafa læknisfræðilegar frábendingar fyrir slíkum meðferðum.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á langvinnri æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar í framhluta augans hjá börnum frá 2 ára aldri þegar ófullnægjandi svörun er við hefðbundinni meðferð eða hún þolist ekki, eða þegar hefðbundin meðferð hentar ekki.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingur með reynslu í greiningu og meðferð á þeim sjúkdómum sem Amsparity er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Amsparity. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Amsparity meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Amsparity eiga að fá sérstakt áminningarkort.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingartækni geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Amsparity, ef læknirinn metur svo, enda fylgist hann með meðferðinni, eins og þörf krefur.

Meðan á meðferð með Amsparity stendur skal haga annarri samhliða meðferð (t.d. barksterar og/eða ónæmistemprandi lyf) þannig að hún skili sem mestum árangri.

Skammtar

Börn

*Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt, 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 1). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 1. Amsparity skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 10 kg til < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku |

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 meðferðarvikna. Endurskoða skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt svörun innan þessa tímabils.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Festumeinstengd liðagigt*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt, 6 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 2). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 2. Amsparity skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku |

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 6 ára með festumeinstengda liðagigt.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Skellusóri hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með skellusóra á aldrinum 4 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 3). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 3. Amsparity skammtar fyrir börn með skellusóra**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 20 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn |
| ≥ 30 kg | 40 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn |

Vandlega skal íhuga hvort halda skuli meðferð áfram eftir 16 vikur hjá sjúklingi sem svarar ekki meðferð innan þess tíma.

Ef ábending er fyrir því að endurtaka meðferð með Amsparity skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

Öryggi adalimumabs hjá börnum með skellusóra hefur verið metið að meðaltali í 13 mánuði.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 4 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og einsfáanlegt.

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum (frá 12 ára aldri, a.m.k. 30 kg að þyngd)*

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu.

Skammtar adalimumabs hjá þessum sjúklingum voru ákveðnir út frá lyfjahvarfalíkönum og hermun (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 80 mg í viku 0, sem fylgt er á eftir með 40 mg aðra hverja viku frá viku 1 með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum á unglingsaldri þar sem svörun er ekki fullnægjandi við Amsparity 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ef nauðsyn krefur má halda notkun sýklalyfja áfram meðan á meðferð með Amsparity stendur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sótthreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Amsparity stendur.

Áframhaldandi meðferð umfram 12 vikur skal íhuga vandlega hjá sjúklingi þegar bati hefur ekki komið fram innan þessa tímabils.

Ef rjúfa þarf meðferð með Amsparity, má byrja hana aftur ef við á.

Ávinning og áhættu af áframhaldandi langtímameðferð skal meta reglulega (sjá gögn varðandi fullorðna í kafla 5.1).

Notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára við þessari ábendingu.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með Crohns sjúkdóm á aldrinum 6 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 4). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 4. Amsparity skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Innleiðsluskammtur** | **Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4** |
| < 40 kg | * 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2   Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:   * 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2 | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | * 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2   Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:   * 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 | 40 mg aðra hverja viku |

Sjúklingar sem upplifa ófullnægjandi svörun geta haft hag af auknum skammti:

* < 40 kg: 20 mg í hverri viku
* ≥ 40 kg: 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku

Íhuga skal vandlega hvort halda eigi meðferð áfram, hafi sjúklingur ekki svarað meðferð eftir 12 vikur.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og einsfáanlegt.

*Sáraristilbólga hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyfir sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára aldri með sáraristilbólgu er byggður á líkamsþyngd (tafla 5). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 5. Amsparity skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Innleiðsluskammtur** | **Viðhaldsskammtur byrjar í viku** **4\*** |
| < 40 kg | * 80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi) og * 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling) | 40 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | * 160 mg í viku 0 (gefið sem fjóruar 40 mg indælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag í tvo daga í röð) og * 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg indælingar á sama degi) | 80 mg aðra hverja viku |

\* Börn sem ná 18 ára aldri meðan á meðferð með Amsparity stendur skulu halda áfram með ávísaðan viðhaldsskammt.

Vandlega skal íhuga hvort halda skuli meðferð áfram eftir 8 vikur hjá sjúklingum sem svara ekki meðferð innan þess tíma.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir börn með æðahjúpsbólgu 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 6). Amsparity er gefið undir húð.

Við æðahjúpsbólgu hjá börnum er reynsla af notkun adalimumabs án samhliða meðferðar með metotrexati ekki fyrir hendi.

**Tafla 6. Amsparity skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu**

| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| --- | --- |
| < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |

Þegar Amsparity meðferð er hafin má gefa 40 mg hleðsluskammt fyrir sjúklinga < 30 kg eða 80 mg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg einni viku áður en viðhaldsmeðferð hefst. Klínískar upplýsingar um notkun Amsparity hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni.

Við samfellda langtímameðferð er ráðlagt að meta ávinning og áhættu árlega (sjá kafla 5.1).

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

Lyfjagjöf

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð. Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking (sepsis) og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá skilmerkilega heiti og lotunúmer lyfsins sem notað er.

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF‑blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Amsparity. Þar sem brotthvarf adalimumabs getur tekið allt að fjóra mánuði skal halda áfram eftirliti allt til enda þess tímabils.

Ekki ætti að hefja meðferð með Amsparity hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þar með taldar langvarandi eða staðbundnar sýkingar, fyrr en náðst hefur stjórn á sýkingunum. Hjá sjúklingum sem útsettir hafa verið fyrir berklum og sjúklingum sem hafa ferðast á svæðum þar sem mikil hætta er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Amsparity áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Amsparity stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Amsparity og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Amsparity handa sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingu eða undirliggjandi ástand sem gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum, þ.m.t. sjúklingum sem samhliða nota ónæmisbælandi lyf.

*Alvarlegar sýkingar*

Alvarlegar sýkingar, þar á meðal blóðsýking af völdum baktería, mycobaktería, ífarandi sveppa, sníkjudýra, veiru eða aðrar tækifærissýkingar til dæmis af völdum listeria, legionella og pneumocystis hafa sést hjá sjúklingum sem fá adalimumab.

Í klínískum rannsóknum hafa sést aðrar alvarlegar sýkingar þar á meðal lungnabólga, nýrna- og skjóðubólga, sýkingarliðbólga (septic arthritis) og blóðeitrun (septicaemia). Greint hefur verið frá sjúkrahúsvistun eða dauðsföllum í tengslum við sýkingar.

*Berklar*

Greint hefur verið frá berklum, bæði endurvakningu berkla og nýjum tilvikum, hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Amsparity hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt læknisfræðilegt mat á sögu sjúklings um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við einstaklinga með virka berkla og sögu um og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf (þ.e. berklahúðpróf og röntgenmyndtaka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklingsins. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með Amsparity (sjá kafla 4.3).

Í öllum tilfellum sem tilgreind eru hér fyrir neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð.

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal ráðfæra sig við sérfræðing á því sviði.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Amsparity er hafin.

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Amsparity hjá sjúklingum með nokkra eða verulega áhættuþætti fyrir berklum, þrátt fyrir neikvætt berklapróf og hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla og ekki er hægt að staðfesta að fullnægjandi meðferð liggi fyrir.

Þrátt fyrir fyrirbyggjandi berklameðferð hafa tilvik endurvakningar berkla komið fram hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafa aftur fengið berkla meðan á meðferð með adalimumabi stóð.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni sem benda til berklasýkingar (t.d. þrálátur hósti, vöðvarýrnun/þyngdartap, hitavella, deyfð) koma fram í eða eftir meðferð með Amsparity.

*Aðrar tækifærissýkingar*

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá adalimumab. Þessar sýkingar hafa ekki alltaf verið greindar hjá sjúklingum sem taka TNF‑blokka og því hefur dregist að veita viðeigandi meðferð sem hefur stundum endað með dauðsföllum.

Hjá sjúklingum sem fá merki um eða einkenni eins og hita, lasleika, þyngdartap, svita, hósta, mæði og/eða íferðir í lungu eða önnur alvarleg veikindi með eða án losts má búast við að um ífarandi sveppasýkingu geti verið að ræða og notkun Amsparity skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

Endurvirkjun lifrarbólgu B

Endurvirkjun lifrarbólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá TNF-blokka, þ.m.t. adalimumab, sem eru langvinnir berar veirunnar (þ.e. jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)). Sum tilvik hafa verið banvæn. Áður en meðferð með Amsparity hefst á að prófa sjúklinga með tilliti til HBV sýkingar. Fyrir sjúklinga sem greinast jákvæðir fyrir lifrarbólgu B er mælt með því að leita ráðlegginga læknis sem er sérfræðingur í meðhöndlun lifrarbólgu B.

Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með Amsparity, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir nægilega miklar upplýsingar um sjúklinga sem eru HBV berar, sem fá meðferð með veirulyfjum, samhliða meðferð með TNF‑blokkum, til að hindra endurvirkjun HBV. Eigi endurvirkjun HBV sér stað skal hætta meðferð með Amsparity og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF‑blokkar, að adalimumabi meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi, m.a. heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu og útlægan afmýlingarsjúkdóm, m.a. Guillain‑Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Amsparity handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Amsparity ef einhver af þessum sjúkdómum kemur í ljós. Tengsl eru þekkt á milli miðlægrar æðahjúpsbólgu og afmýlingarraskana. Leggja skal taugafræðilegt mat á sjúklinga með miðlæga æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar, áður en meðferð með Amsparity er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að meta hvort undirliggjandi eða nýjar afmýlingarraskanir eru til staðar.

Ofnæmi

Alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við notkun adalimumabs voru mjög sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Ofnæmisviðbrögð sem tengdust adalimumabi og voru ekki alvarleg voru sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar adalimumabs. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal stöðva notkun Amsparity tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

Í rannsókn hjá 64 sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi komu ekki fram neinar vísbendingar um bælingu síðkomins ónæmissvars, lækkun á þéttni immúnóglóbulína eða breytingar á fjölda virkjaðra T‑, B‑ og NK‑frumna, einkjörnunga/átfrumna og daufkyrninga.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF‑blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eitilæxla, meðal sjúklinga sem fá TNF‑blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Þetta er hins vegar mjög sjaldgæft. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum á meðferð með TNF‑blokkum. Aukin undirliggjandi hætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF‑blokka.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF‑blokkum (meðferð hefst við ≤ 18 ára aldur), þar með töldu adalimumabi eftir markaðssetningu lyfsins. Í um það bil helmingi tilvikanna var um að ræða eitilæxli. Í hinum tilvikunum sem greint var frá var um að ræða ýmis konar mismunandi illkynja sjúkdóma, þar með talið mjög sjaldgæfa illkynja sjúkdóma sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum á meðferð með TNF‑blokkum.

Eftir markaðssetningu hafa mjög sjaldgæf tilfelli T‑frumueitilæxla í lifur og milta sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T‑frumuæxla hefur mjög illvígan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T‑frumueitilæxla í lifur og milta með adalimumabi hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6‑mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu við samhliða notkun azathioprins eða 6‑mercaptopurins og adalimumabs. Ekki er hægt að útiloka þróun T‑frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Amsparity (sjá kafla 4.8).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir þar sem teknir hafa verið inn sjúklingar með sögu um illkynja sjúkdóm eða þar sem meðferð með adalimumabi hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með adalimumabi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Amsparity stendur m.t.t. húðkrabbameins sem er ekki sortuæxli, sérstaklega sjúklinga með sögu um víðtæka ónæmisbælandi meðferð og sórasjúklinga sem hafa fengið meðferð með PUVA. Einnig hefur verið greint frá sortuæxli og merkelfrumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með TNF‑blokkum þ.m.t. adalimumabi (sjá kafla 4.8).

Í klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á notkun annars TNF‑blokka, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan langvinnan teppulungnasjúkdóm (COPD), var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum og á höfuð- og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu reykt mikið. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF‑blokka handa sjúklingum með COPD, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

Með núverandi gögnum er ekki vitað hvort meðferð með adalimumabi hafi áhrif á hættuna á misvexti eða ristilskrabbameini. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu sem eru í aukinni hættu á að fá misvöxt eða ristilskrabbamein (t.d. sjúklingar með langvarandi sáraristilbólgu eða frumkomna herslis gallvegabólgu (PSC)), eða sem hafa sögu um misvöxt eða krabbamein í ristli ætti að skima fyrir misvexti með reglulegu millibili fyrir meðferð og á meðan sjúkdómurinn er til staðar. Þetta mat skal fela í sér ristilsspeglun og vefjasýnatöku í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

Áhrif á blóðmynd

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, í tengslum við TNF‑blokka. Greint hefur verið frá tilvikum um aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. klínískt marktækri frumufæð (t.d. blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð) í tengslum við adalimumab. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita tafarlaust til læknis fái þeir einkenni sem benda til blóðmeina (blood dyscrasias) (t.d. þrálátur hiti, marblettir, blæðingar, fölvi) á meðan þeir eru í meðferð með Amsparity. Íhuga skal að hætta meðferð með Amsparity hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23‑gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þrígildu veirubóluefni gegn inflúensu sást í rannsókn hjá 226 fullorðnum sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi eða lyfleysu. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um smit af völdum lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Mælt er með því að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumabi er hafin.

Sjúklinga í meðferð með adalimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefnum. Ekki er ráðlagt að gefa börnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðustu inndælingu adalimumabs hjá móður á meðgöngu.

Hjartabilun

Í klínískri rannsókn með öðrum TNF‑blokka hefur komið fram versnun hjartabilunar og aukin dánartíðni vegna hjartabilunar. Einnig hefur verið greint frá versnun hjartabilunar hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Nota á Amsparity með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun Amsparity (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Amsparity hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

Sjálfsofnæmi

Meðferð með Amsparity getur leitt til myndunar sjálfsofnæmismótefna. Áhrif langvarandi meðferðar með adalimumabi á framgang sjálfsofnæmissjúkdóma er óþekkt. Fái sjúklingur einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus‑like syndrome) í kjölfar meðferðar með Amsparity og hjá honum mælast mótefni gegn tvístrengja DNA, skal ekki halda meðferð með Amsparity áfram (sjá kafla 4.8).

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF‑blokka

Alvarlegar sýkingar sáust í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF‑blokka, etanercepts, án nokkurs viðbótar klínísks ávinnings, samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana í tengslum við samhliða meðferð með etanercepti og anakinra, gætu svipaðar eiturverkanir einnig komið fram við samhliða notkun anakinra og annarra TNF‑blokka. Því er ekki mælt með samhliða notkun adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf adalimumabs og annarra sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja (t.d. anakinra og abatacept) og annarra TNF‑blokka er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum (sjá kafla 4.5).

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Hafa skal í huga langan helmingunartíma adalimumabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Sjúklingar sem þarfnast skurðaðgerðar á meðan þeir eru í meðferð með Amsparity skulu vera undir nánu eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Teppa í smágirni

Ef ekki kemur fram svörun við meðferð við Crohns sjúkdómi má vera að slíkt sé vísbending um örvefsþrengingar sem gæti þurft að fjarlægja með skurðaðgerð. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að adalimumab valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með adalimumabi og voru eldri en 65 ára (3,7%) var hærri en hjá sjúklingum yngri en 65 ára (1,5%). Sum þessara tilfella voru banvæn. Gæta skal sérstakrar varúðar varðandi hættu á sýkingum við meðhöndlun aldraðra.

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

*Pólýsorbat*

Lyfið inniheldur pólýsorbat 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorbat 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

*Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og sjúklingum með sóraliðbólgu sem fá adalimumab eitt og sér og hjá sjúklingum sem nota metotrexat samtímis. Þegar adalimumab var gefið samtímis metotrexati var mótefnamyndun minni samanborið við þegar Amsparity var notað eitt og sér. Notkun adalimumabs án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun Amsparity og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF‑blokka”).

Ekki er mælt með samhliða notkun Amsparity og abatacepts (sjá kafla 4.4 „Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF‑blokka”).

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Amsparity lýkur.

Meðganga

Upplýsingar sem safnað var með framsýnum hætti, um töluverðan fjölda (u.þ.b. 2.100) af meðgöngum sem útsettar voru fyrir adalimumabi og leiddu til fæðingar með þekktri útkomu, þ.m.t. fleiri en 1.500 útsettar á fyrsta þriðjungi, benda ekki til aukningar í tíðni vansköpunar hjá nýburum.

Í framskyggnri þýðisskráningu voru skráðar 257 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með adalimumabi á fyrsta þriðjungi meðgöngu að minnsta kosti og 120 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð með adalimumabi. Aðalendapunkturinn var algengi meiriháttar fæðingargalla við fæðingu. Tíðni meðgangna sem lauk með fæðingu a.m.k. eins lifandi ungbarns með meiriháttar fæðingargalla var 6/69 (8,7%) hjá konunum sem fengu meðferð með adalimumabi við iktsýki og 5/74 (6,8%) hjá konum með iktsýki sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,31; 95% CI 0,38‑4,52) og 16/152 (10,5%) hjá konum sem fengu meðferð með alalimumabi við Crohns sjúkdómi og 3/32 (9,4%) hjá konum með Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31‑4,16). Aðlagað líkindahlutfall (tekið tillit til mismunar í upphafi) var 1,10 (95% CI 0,45‑2,73) með samanlagðri iktsýki og Chrohns sjúkdómi. Enginn greinilegur munur var milli kvenna sem fengu meðferð með adalimumabi og sem fengu ekki meðferð hvað varðar aukaendapunktana sjálfkrafa fósturlát, minniháttar fæðingargallar, fyrirburðarfæðing, fæðingarstærð og alvarlegar eða tækifærissýkingar og hvorki var greint frá andvana fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

Engar vísbendingar um eiturverkanir á móður, fósturvísiseitrun eða fósturskemmdir komu fram í rannsókn á eiturverkunum á þroska, sem gerð var á öpum. Forklínískar upplýsingar um eiturverkanir adalimumabs á afkvæmi eru ekki fyrirliggjandi (sjá kafla 5.3).

Vegna hömlunar TNFα, getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura. Adalimumab skal einungis nota á meðgöngu ef greinileg þörf er á.

Adalimumab getur farið yfir fylgju og borist í sermi ungbarna mæðra, sem fá adalimumab á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Ekki er mælt með því að gefa ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðustu inndælingu adalimumabs hjá móður á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólk í mjög lágri þéttni með adalimumab til staðar í brjóstamjólk í þéttninni 0,1% til 1% af þéttni í sermi móður. Immunoglobulin G prótein sem gefin eru til inntöku gangast undir próteinsundrun í þörmum og hafa lélegt aðgengi. Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbarn á brjósti. Þess vegna má nota Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Adalimumab getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Svimi og sjóntruflanir geta komið fram eftir gjöf Amsparity (sjá kafla 4.8).

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 60 mánuði eða lengur. Í rannsóknunum tóku þátt iktsýkisjúklingar með nýlegan eða langvarandi sjúkdóm, sjúklingar með sjálfvakta liðagigt hjá börnum (sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt), sem og sjúklingar með áslægan hryggbólgusjúkdóm (hryggikt og áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu), sóraliðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarrannsóknirnar náðu til 6.089 sjúklinga sem fengu adalimumab og 3.801 sjúklings sem fékk lyfleysu eða virkt samanburðarlyf á samanburðartímabilinu.

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 5,4% hjá samanburðarsjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru sýkingar (t.d. nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi og skútabólga), aukaverkanir á stungustað (hörundsroði, kláði, blæðing, verkur eða þroti), höfuðverkur og verkur í stoðkerfi.

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF‑hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Einnig hefur verið greint frá banvænum og lífshættulegum sýkingum (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingum og berklum), endurvirkjun lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a.hvítblæði, eitilæxli og T‑frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á blóð, taugar og sjálfsnæmisviðbrögðum. Þar á meðal hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, mið- og útlægum afmýlingarkvilla, einnig hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og Stevens‑Johnson heilkenni.

Börn

Aukaverkanir voru almennt svipaðar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum hvað varðar tíðni og tegund.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 7 hér á eftir: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til ≤ 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur verið innifalin. Stjarna (\*) er sýnd í dálkinum Líffæri ef frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.

**Tafla 7. Aukaverkanir**

| **Líffæri** | **Tíðni** | **Aukaverkun** |
| --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra\* | Mjög algengar | Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru) |
| Algengar | Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa),  sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar),  sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill),  sýkingar í eyra,  sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar),  sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum),  sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga),  sveppasýkingar,  liðsýkingar |
| Sjaldgæfar | Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)  tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og *mycobacterium avium* complex sýking),  bakteríusýkingar,  augnsýkingar,  sarpbólga1 |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)\* | Algengar | Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein),  góðkynja æxli |
| Sjaldgæfar | Eitilæxli\*\*,  æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli),  sortuæxli\*\* |
| Mjög sjaldgæfar | Hvítblæði1 |
| Tíðni ekki þekkt | T-frumueitilæxli í lifur og milta1,  merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð)1,  Kaposi-sarkmein |
| Blóð og eitlar\* | Mjög algengar | Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi),  blóðleysi |
| Algengar | Hvítfrumnafjölgun,  blóðflagnafæð |
| Sjaldgæfar | Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri |
| Mjög sjaldgæfar | Blóðfrumnafæð |
| Ónæmiskerfi\* | Algengar | Ofnæmi (hypersensitivity),  ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi) |
| Sjaldgæfar | Sarklíki1,  æðabólga |
| Mjög sjaldgæfar | Bráðaofnæmi1 |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar | Blóðfituhækkun |
| Algengar | Blóðkalíumlækkun,  blóðþvagsýruhækkun,  óeðlilegt natríum í blóði,  blóðkalsíumlækkun,  blóðsykurshækkun,  blóðfosfatskortur,  vessaþurrð |
| Geðræn vandamál | Algengar | Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi),  kvíði,  svefnleysi |
| Taugakerfi\* | Mjög algengar | Höfuðverkur |
| Algengar | Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun),  mígreni,  þrýstingur á taugarót |
| Sjaldgæfar | Heilablóðfall1,  skjálfti,  taugakvilli |
| Mjög sjaldgæfar | Heila- og mænusigg,  Afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaugarbólga,  Guillain-Barré heilkenni)1 |
| Augu | Algengar | Sjóntruflanir,  tárubólga,  hvarmabólga,  augnbólga |
| Sjaldgæfar | Tvísýni |
| Eyru og völundarhús | Algengar | Svimi |
| Sjaldgæfar | Heyrnarleysi,  suð fyrir eyrum |
| Hjarta\* | Algengar | Hraðsláttur |
| Sjaldgæfar | Hjartadrep1,  hjartsláttartruflun,  hjartabilun |
| Mjög sjaldgæfar | Hjartastopp |
| Æðar | Algengar | Háþrýstingur,  hitaroði í andliti og/eða á hálsi,  margúll |
| Sjaldgæfar | Ósæðargúll,  slagæðastífla,  segabláæðabólga |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti\* | Algengar | Astmi,  mæði,  hósti |
| Sjaldgæfar | Lungablóðrek1,  millivefslungnasjúkdómur,  langvinn lungnateppa,  lungnabólga (pneumonitis),  fleiðruvökvi1 |
| Mjög sjaldgæfar | Bandvefsmyndun í lungum1 |
| Meltingarfæri | Mjög algengar | Kviðverkir,  ógleði og uppköst |
| Algengar | Blæðingar frá meltingarvegi,  meltingartruflanir,  vélindabakflæði,  sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur) |
| Sjaldgæfar | Brisbólga,  kyngingartregða,  andlitsbjúgur |
| Mjög sjaldgæfar | Gatmyndun í þörmum1 |
| Lifur og gall\* | Mjög algengar | Aukning lifrarensíma |
| Sjaldgæfar | Gallblöðrubólga og gallsteinar,  fitulifur,  aukið bilirúbín |
| Mjög sjaldgæfar | Lifrarbólga  endurvirkjun lifrarbólgu B1  sjálfsnæmis lifrarbólga1 |
| Tíðni ekki þekkt | Lifrarbilun1 |
| Húð og undirhúð | Mjög algengar | Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot) |
| Algengar | Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)1,  ofsakláði,  marmyndun (þ.m.t. purpuri),  húðbólga (þ.m.t. exem),  brotnar neglur,  ofsviti,  hárlos1,  kláði |
| Sjaldgæfar | Nætursviti,  örmyndun |
| Mjög sjaldgæfar | Regnbogaroðasótt1,  Stevens‑Johnson heilkenni1,  ofnæmisbjúgur1,  æðabólga í húð1,  húðskæningur (lichenoid skin reaction)1 |
| Tíðni ekki þekkt | Versnun einkenna vöðvaþrota í húð1 |
| Stoðkerfi og bandvefur | Mjög algengar | Stoðkerfisverkir |
| Algengar | Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði) |
| Sjaldgæfar | Rákvöðvalýsa,  rauðir úlfar |
| Mjög sjaldgæfar | Heilkenni sem líkist rauðum úlfum1 |
| Nýru og þvagfæri | Algengar | Skert nýrnastarfsemi,  blóðmiga |
| Sjaldgæfar | Næturmiga |
| Æxlunarfæri og brjóst | Sjaldgæfar | Ristruflanir |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað\* | Mjög algengar | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðaþot á stungustað) |
| Algengar | Brjóstverkur,  bjúgur,  hiti1 |
| Sjaldgæfar | Bólga |
| Rannsóknaniðurstöður\* | Algengar | Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT),  niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni),  hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði |
| Tíðni ekki þekkt | Þyngdaraukning2 |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar | Algengar | Skert sáragræðsla |
| \* frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.  \*\* þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir  1 þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu | | |

2. Meðalbreyting á líkamsþyngd frá upphafsgildi fyrir adalimumab var á bilinu frá 0,3 kg til 1,0 kg fyrir allar ábendingar fyrir fullorðna borið saman við (mínus) -0,4 kg til 0,4 kg fyrir lyfleysu yfir 4‑6 mánaða meðferðartímabil. Þyngdaraukning um 5‑6 kg hefur einnig sést í langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1‑2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Öryggi hjá sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu sem fengu meðferð vikulega með adalimumabi var í samræmi við þekkt öryggi adalimumabs.

Æðahjúpsbólga

Öryggi hjá sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem fengu meðferð með adalimumabi aðra hverja viku var í samræmi við þekkt öryggiadalimumabs

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Aukaverkanir á íkomustað*

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi, einkenni frá stungustað (roða og/eða kláða, blæðingu, verk eða þrota), samanborið við 7,2% þeirra sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Venjulega leiddu einkenni frá stungustað ekki til þess að hætta þyrfti notkun lyfsins.

*Sýkingar*

Í lykilsamanburðarrannsóknunum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota adalimumab eftir að sýkingin gekk til baka.

Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,04 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 0,03 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf.

Í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum á adalimumabi hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidiodomyces, pneumocystis, candida, aspergillus og listeria). Flest berklatilfellanna komu fram innan átta mánaða eftir að meðferð hófst og vera má að þetta endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

*Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun*

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknum á adalimumabi við Crohns sjúkdómi hjá börnum sáust auk þess engir illkynja sjúkdómar hjá 192 sjúklingum með útsetningu í 498,1 sjúklingaár. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 77 börnum með útsetningu í 80,0 sjúklingaár meðan á rannsókn á adalimumabi stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 93 börnum við útsetningu sem var 65,3 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi, samanborið við hlutfallið 6,3 (3,4; 11,8) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá 3.444 samanburðarsjúklingum (miðgildi meðferðarlengdar var 4,0 mánuðir fyrir adalimumab og 3,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu samanburðarmeðferð). Hlutfall (95% öryggisbil) húðkrabbameina sem ekki voru sortuæxli, var 8,8 (6,0; 13,0) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0, (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

Þegar teknar voru saman upplýsingar úr samanburðarhlutum þessara rannsókna og opnum framlengdum rannsóknum sem enn standa yfir og er lokið þar sem miðgildi meðferðarlengdar er um það bil 3,3 ár, fjöldi sjúklinga er 6.427 og meðferðin nær yfir 26.439 sjúklingsár er hlutfall illkynja sjúkdóma, annarra en eitilæxla og húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli, um það bil 8,5 fyrir hver 1.000 sjúklingsár. Hlutfall húðkrabbameina annarra en sortuæxla, er um það bil 9,6 fyrir hver 1.000 sjúklingsár og hlutfall eitilæxla er um það bil 1,3 fyrir hver 1.000 sjúklingsár.

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma sem tilkynnt var um,um það bil 2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eitilæxli, eru um það bil 0,2 og 0,3 fyrir hver 1.000 meðferðarár, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilfellum T-eitilfrumuæxla í lifur og milta hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi (sjá kafla 4.4).

*Sjálfsmótefni*

Sermissýni sjúklinga voru rannsökuð með tilliti til sjálfsmótefna á ýmsum stigum rannsókna I-V hjá iktsýkisjúklingum. Í þessum rannsóknum greindust 11,9% sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og 8,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu eða virku samanburðarlyfi, sem voru í upphafi með neikvæðan títra andkjarnamótefna, með jákvæðan títra í viku 24. Tveir sjúklingar, af þeim 3.441 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu lupus-nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

*Lifur og gall*

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með iktsýki og sóraliðbólgu, sem stóðu yfir í 4 til 104 vikur, var aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 3,7% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,3% sjúklinga í viðmiðunarhópnum. Flest tilfelli ALAT aukningar urðu með samhliða notkun metotrexats. Engin aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu, sem stóðu yfir í 4 til 52 vikur, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 0,9% sjúklinga sem fengu adalimumab og 0,9% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem mat verkun og öryggi á tvöföldum viðhaldsskammti ákvörðuðum eftir þyngd í kjölfar upphafsmeðferðar eftir þyngd staðið hafði í allt að 52 vikur var aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, en 4 þeirra fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð við grunnlínu.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með skellusóra, sem stóðu yfir í 12 til 24 vikur, varð aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 1,8% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Engin aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með skellusóra.

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtar 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2, þar á eftir 40 mg í hverri viku frá og með viku 4), hjá sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu, þar sem samanburður stóð yfir í 12 til 16 vikur, varð aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 0,3% sjúklinga sem fengu adalimumab og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtur 80 mg í viku 0 og þar á eftir 40 mg aðra hverja viku frá og með viku 1) hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu í allt að 80 vikur með miðgildi útsetningar 166,5 dagar og 105,0 dagar hjá sjúklingum á adalimumabi og sjúklingum í samanburðarhópi tilgreint í sömu röð, kom fram aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Í 3. stigs samanburðarrannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu (N = 93) sem mat verkun og öryggi 0,6 mg/kg viðhaldsskammts (að hámarki 40 mg) sem gefinn var aðra hverja viku (N = 31) og 0,6 mg/kg viðhaldsskammts (að hámarki 40 mg) sem gefinn var vikulega (N = 32) í kjölfar innleiðsluskammts sem ákvarðaður var eftir þyngd, annars vegar 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 (N = 63) og hins vegar 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 (N = 30), kom fram aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 1,1% sjúklinga (1/192).

Við allar ábendingarnar hjá sjúklingum með hækkun á ALAT í klínískum rannsóknum var hækkunin án einkenna og yfirleitt tímabundin og gekk til baka við áframhaldandi meðferð. Eftir markaðssetningu hefur þó einnig verið greint frá lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6‑mercaptopurin

Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum var tíðni aukaverkana sem tengjast illkynja og alvarlegum sýkingum hærri hjá þeim sem fengu samsetningu af adalimumabi og azathioprin/6‑mercaptopurin samanborið við þá sem fengu adalimumab eitt og sér.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Engar skammtaháðar eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Stærsti skammtur sem hefur verið metinn var endurtekin notkun 10 mg/kg í bláæð, sem er u.þ.b. 15 sinnum hærri en ráðlagður skammtur.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, TNF‑alfa tálmar (Tumour necrosis factor alpha). ATC flokkur: L04AB04.

Amsparity er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Verkunarmáti

Adalimumab binst sértækt við TNF og hlutleysir líffræðilega verkun TNF með því að hindra milliverkun þess við p55 og p75 TNF viðtaka á yfirborði frumna.

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM‑1, VCAM‑1 og ICAM‑1 þar sem IC50 er 0,1‑0,2 nM).

Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumabi sást hröð minnkun á gildum efna sem tengjast bráðafasa bólgu (C‑reactive prótein (CRP) og sökks (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) og cytokina í sermi (IL‑6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumabs kom einnig fram lækkun gilda matrixmetalloproteinasa (MMP‑1 og MMP‑3) í sermi, sem valda vefjabreytingum sem leiða til brjóskeyðingar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

Hröð minnkun á CRP gildum sást einnig hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt, sjúklingum með Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og graftarmyndandi svitakirtlabólgu eftir meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNFα. Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

*Fullorðnir með iktsýki*

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumabs voru metin í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði.

Í RA rannsókn I var 271 sjúklingur, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaður. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í 26 vikur voru gefin 20 eða 40 mg af adalimumabi með inndælingu undir húð aðra hverja viku og lyfleysa hina vikuna eða í hverri viku; lyfleysa var gefin í hverri viku í jafn langan tíma. Engin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf voru leyfð.

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumabi á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 viknanna tóku 457 sjúklingar þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumabi /metotrexati aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að sleppa notkun annarra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða halda áfram fyrri meðferð við iktsýki með því skilyrði að meðferðin væri stöðug í að minnsta kosti 28 daga. Þessar meðferðir voru metotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eða gullsölt. Sjúklingunum var með slembivali skipt í hópa sem fengu 40 mg af adalimumabi eða lyfleysu aðra hverja viku í 24 vikur.

Í RA rannsókn V var lagt mat á 799 fullorðna sjúklinga með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki á byrjunarstigi (að meðaltali hafði sjúkdómurinn varað skemur en í 9 mánuði), sem ekki höfðu fengið metotrexat. Í rannsókninni var lagt mat á verkun samsettrar meðferðar með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku/ásamt metotrexati, adalimumabi 40 mg eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versnunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu 104 vikunum var lokið voru 497 sjúklingar skráðir í opna framhaldsrannsókn þar sem 40 mg af adalimumabi voru gefin aðra hvora viku í allt að 10 ár.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsóknar IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur.

ACR svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 var í samræmi milli RA rannsókna I, II og III. Niðurstöður fyrir 40 mg aðra hverja viku eru teknar saman í töflu 8.

**Tafla 8. ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (hlutfall sjúklinga)**

| **Svörun** | **RA rannsókn Ia\*\*** | | **RA rannsókn IIa\*\*** | | **RA rannsókn IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lyfleysa/MTXc**  **n=60** | **Adalimumabb/MTXc**  **n=63** | **Lyfleysa**  **n=110** | **Adalimumabb**  **n=113** | **Lyfleysa/MTXc**  **n=200** | **Adalimumabb/MTXc**  **n=207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |
| a RA rannsókn I í 24. viku, RA rannsókn II í 26. viku, og RA rannsókn III í 24. og 52. viku.  b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.  c MTX = metotrexat.  \*\* p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu. | | | | | | |

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat læknis og sjúklings á virkni sjúkdómsins og verkjum, fötlunarstuðull (disability index, HAQ) og CPR (mg/dl) gildi) betri í 24. eða 26. viku samanborið við lyfleysu. Í RA rannsókn III hélst bati áfram út viku 52.

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 114 sjúklingar áfram með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 5 ár. 86 af þessum sjúklingum (75,4%) sýndu ACR 20 svörun, 72 af þessum sjúklingum (63,2%) sýndu ACR 50 svörun og 41 af þessum sjúklingum (36%) sýndu ACR 70 svörun. Af 207 sjúklingum, hélt 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. 64 af þessum sjúklingum (79,0%) sýndu ACR 20 svörun, 56 af þessum sjúklingum (69,1%) sýndu ACR 50 svörun og 43 af þessum sjúklingum (53,1%) sýndu ACR 70 svörun.

Í RA rannsókn IV var ACR 20 svörun sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi auk hefðbundinnar meðferðar, tölfræðilega marktækt betri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar (p < 0,001).

Í RA rannsóknum I-IV náðu sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi tölfræðilega marktækt betri ACR 20 og 50 svörun samanborið við lyfleysu, sem kom fram þegar á fyrstu til annarri viku eftir að meðferð var hafin.

Í RA rannsókn V hjá sjúklingum með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu fengið metotrexat, hafði samsett meðferð með adalimumabi og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og adalimumab eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

**Tafla 9. ACR svörun í RA rannsókn V (hlutfall sjúklinga)**

| **Svörun** | **Metotrexat**  **n=257** | **Adalimumab**  **n=274** | **Adalimumab/**  **metotrexat**  **n=268** | **p‑gildia** | **p‑gildib** | **p‑gildic** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Vika 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Vika 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Vika 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-‑Whitney U prófi.  b p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann‑Whitney U prófi.  c. p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann‑-Whitney U prófi. | | | | | | |

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var ACR svörunarhlutfalli viðhaldið samkvæmt eftirfylgni í allt að 10 ár. Af 542 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. Á meðal þeirra náðu 154 sjúklingar (90,6%) ACR 20 svörun, 127 sjúklingar (74,7%) náðu ACR 50 svörun og 102 sjúklingar (60%) náðu ACR 70 svörun.

Í viku 52 höfðu 42,9% sjúklinga sem fengu samsetta adalimumab/metotrexat meðferð náð klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p <0,001) og adalimumab eitt sér (p < 0,001) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð (p=0,447). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, lauk 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

*Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í RA rannsókn III, þar sem sjúklingar sem fengu adalimumab höfðu að meðaltali verið með iktsýki í um það bil 11 ár, voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori og þáttum þess (change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components), úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score (JSN)). Eftir 6 og 12 mánuði sást marktækt minni versnun sjúkdómsins, staðfest með myndgreiningu, hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 10).

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metinn með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 48 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni. Eftir 10 ár voru 79 af 207 sjúklingum sem í upphafi fengu meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metnir með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 40 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni.

**Tafla 10. Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa/MTXa** | **Adalimumab/MTX 40 mg aðra hverja viku** | **Lyfleysa/MTX-adalimumab/MTX (95% öryggisbilb)** | **p-gildi** |
| Heildar Sharp skor | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Úrátustig | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| JSNd skor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |
| a metotrexat  b. 95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.  c Á grundvelli raðgreiningar.  d Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score). | | | | |

Í RA rannsókn V voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori (sjá töflu 11).

**Tafla 11. Meðaltalsgildi breytinga eftir 52 vikur í RA rannsókn V, samkvæmt myndgreiningu**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Metotrexat**  **n=257**  **(95% öryggisbil)** | **Adalimumab**  **n=274**  **(95% öryggisbil)** | **Adalimumab/**  **metotrexat**  **n=268**  **(95% öryggisbil)** | **p-gildia** | **p-gildib** | **p-gildic** |
| Heildar Sharp skor | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Úrátustig | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| JSN skor | 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-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  b p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  c p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi. | | | | | | |

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu adalimumab/metotrexat meðferðina (63,8% og 61,2%, tilgreint í sömu röð) en fyrir meðferð með metotrexati einu sér (37,4% og 33,5%, tilgreint í sömu röð, p < 0,001) og meðferð með adalimumabi einu sér (50,7%, p < 0,002 og 44,5%, p < 0,001, tilgreint í sömu röð).

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var meðalbreyting frá upphafsgildi að ári 10 í aðlöguðu heildar Sharp skori 10,8, 9,2 og 3,9 hjá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað til að fá metotrexat eitt og sér, adalimumab eitt og sér og adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, tilgreint í sömu röð. Samsvarandi hlutfall sjúklinga með enga versnun samkvæmt myndgreiningu var 31,3%, 23,7% og 36,7%, tilgreint í sömu röð.

*Lífsgæði og starfsvirkni*

Heilsutengd lífsgæði og starfsvirkni voru metin með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum, en þetta var á fyrirfram skilgreindur fyrsti endapunktur RA rannsóknar III, í viku 52. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum styðja þessar niðurstöður með tölfræðilega marktæku PCS skori (physical component summary scores) ásamt tölfræðilega marktæku sársauka- og lífsþróttarskori (pain and vitality domain scores) fyrir 40 mg aðra hverja viku. Tölfræðilega marktækt minni þreyta, mæld með FACIT-skori (functional assessment of chronic illness therapy), kom fram í þeim þremur rannsóknum þar sem þetta var metið (RA rannsóknir I, III og IV).

Í RA rannsókn III hélst ávinningur hjá flestum sjúklingum hvað varðar starfsvirkni og við áframhaldandi meðferð viðhélst ávinningur út viku 520 (120 mánuðir) í opnu meðferðinni. Ávinningur hvað varðar lífsgæði var metinn allt til viku 156 (36 mánuðir) og ávinningurinn hélst allan þann tíma.

Í RA rannsókn V sást meiri ávinningur (p < 0,001) eftir 52 vikur hvað varðar HAQ fötlunarstuðul og líkamlega þáttinn í SF 36, þegar um var að ræða samsetta adalimumab/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér og adalimumabi einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

*Skellusóri hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru rannsökuð í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið altæka meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumabs voru einnig rannsökuð í slembaðri tvíblindri rannsókn (sóra rannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum.

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með PASI svörun ≥ 75 í 33. viku og upphaflega var með slembivali skipað í þann hóp sem fékk virka meðferð í meðferðarlotu A, var aftur með slembivali skipað í annars vegar hóp sem fékk 40 mg adalimumab aðra hverja viku og hins vegar hóp sem fékk lyfleysu í 19 vikur til viðbótar í meðferðarlotu C. Meðaltals PASI skor við upphaf rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 18,9 og PGA var frá í meðallagi alvarlegt (53% sjúklinga) til alvarlegt (41%) og mjög alvarlegt (6%).

Í sórarannsókn II (CHAMPION) voru öryggi og verkun adalimumabs borin saman við metotrexat og lyfleysu hjá 271 sjúklingi. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 7,5 mg upphafsskammt af metotrexati og síðan skammtaaukningu fram að 12. viku að hámarki 25 mg eða 80 mg upphafsskammt af adalimumabi og síðan 40 mg aðra hverja viku (sem byrjað var að gefa viku eftir upphafsskammtinn) í 16 vikur. Engin gögn eru til sem sýna samanburð á adalimumabi og metotrexati lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá vægu (< 1% sjúklinga) til í meðallagi alvarlegt (48%) til alvarlegt (46%) til mjög alvarlegt (6%).

Sjúklingar sem tóku þátt í öllum 2. stigs og 3. stigs sórarannsóknum voru hæfir til að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem adalimumab var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

Í sórarannsóknum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 12 og 13).

**Tafla 12. Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur**

|  | **Lyfleysa**  **N=398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg aðra hverja viku**  **N=814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: ekkert/lágmark | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).  b p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu | | |

**Tafla 13. Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur**

|  | **Lyfleysa**  **N=53**  **n (%)** | **Metotrexat**  **N=110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg aðra hverja viku**  **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 |
| PGA:  ekkert/lágmark | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a,b |
| a p < 0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu  b  p < 0,001 adalimumab samanborið við metotrexat  c p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu  d p < 0,05 adalimumab samanborið við metotrexat | | | |

Í sórarannsókn I kom fram „missir fullnægjandi svörunar“ hjá 28% sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun og var að nýju skipt með slembivali yfir í lyfleysu í viku 33 en þetta hlutfall var 5% hjá þeim sem héldu áfram að nota adalimumab, p<0,001 (PASI skor eftir viku 33 og í eða fyrir viku 52 sem leiddi til <50 PASI svörunar samanborið við upphafsgildi og að minnsta kosti 6 stiga aukningar í PASI skori miðað við viku 33). Af þeim sjúklingum sem misstu fullnægjandi svörun eftir að hafa verið slembiraðað að nýju í lyfleysuhóp og sem síðan tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn voru 38% (25/66) og 55% (36/66) sjúklinga sem endurheimtu PASI 75 svörun eftir endurtekna meðferð í 12 vikur (fyrri hópur) og 24 vikur (seinni hópur).

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með adalimumabi í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með adalimumabi í opnu framhaldsrannsókninni. Hlutfall svörunar á PASI 75 var 74,7% og heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum var 59,0%, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur). Í greiningu, þar sem litið var svo á að allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana eða skorts á verkun, eða sem fengu aukna skammta, hefðu ekki svarað meðferðinni, var tíðni svörunar á PASI 75 69,6% og heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum 55,7%, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur).

Samtals 347 sjúklingar, sem höfðu náð stöðugri svörun, tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn sem lagði mat á stöðvun meðferðar og endurmeðferð. Einkenni sóra komu smám saman aftur fram eftir að meðferð var hætt og var miðgildi tíma að bakslagi (versnun skv. heildarmati læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) í miðlungs slæmt eða verra) u.þ.b. 5 mánuðir. Enginn þessara sjúklinga upplifði bata eftir að meðferð var hætt. Samtals 76,5% (218/285) sjúklinga sem fóru í endurmeðferð fengu heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) „ekkert“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1% [123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8% [95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

Í viku 16 var samkvæmt mati með mælikvarða á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index) sýnt fram á marktækan árangur miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu (rannsóknir I og II) og metotrexat (rannsókn II). Rannsókn I sýndi einnig fram á marktækan mun á líkamlegri og andlegri líðan skv. SF‑36 skori samanborið við lyfleysu.

Í opinni framhaldsrannsókn, hjá sjúklingum sem skammtar voru auknir hjá úr 40 mg aðra hverja viku í 40 mg vikulega vegna þess að PASI svörun var undir 50%, náðu 26,4% sjúklinga (92/349) PASI 75 svörun í viku 12 og 37,8% (132/349) í viku 24.

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 16 vikur. Í viku 16 reyndust tölfræðilega marktækt fleiri úr hópnum sem fékk adalimumab hafa náð PGA gildi sem „laus við“ eða „nánast laus við“ sóra á höndum og/eða fótum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (30,6% á móti 4,3%, talið í sömu röð [P = 0,014]).

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-F skori fyrir naglasóra (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 14). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA ≥ 10% (60% sjúklinga) og BSA < 10% og ≥ 5% (40% sjúklinga)).

**Tafla 14. Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur**

| **Endapunktur** | **Vika 16**  **Samanburður við lyfleysu** | | **Vika 26**  **Samanburður við lyfleysu** | | **Vika 52**  **Opinn hluti rannsóknar** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lyfleysa**  **N=108** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=109** | **Lyfleysa**  **N=108** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=109** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA‑F ekkert/í lágmarki og ≥ 2‑stiga ávinningur (%) | 2,9 | 29.7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Hlutfallsleg breyting í heildarskori fyrir neglur; NAPSI (%) | -7,8 | -44.2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu | | | | | |

Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi sýndu tölfræðilega marktækan ávinning eftir 26 vikur samanborið við lyfleysu með mælikvarða á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þoldu ekki, máttu ekki fá eða fengu ekki fullnægjandi svörun við að minnsta kosti 3 mánaða reynslutíma með altækri sýklalyfjameðferð. Sjúklingarnir í HS‑I og HS‑II höfðu sjúkdóm af Hurley stigum II eða II með a.m.k. 3 graftarkýlum eða bólguhnúðum.

Í rannsókn HS‑I (PIONEER-I) var lagt mat á 307 sjúklinga með 2 meðferðarlotum. Í hluta A fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab í upphafsskammti 160 mg í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg vikulega frá og með viku 4 til viku 11. Samhliða notkun sýklalyfja var ekki leyfð meðan á rannsókninni stóð. Eftir 12 vikna meðferð var sjúklingunum sem fengið höfðu adalimumab í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (adalimumab 40 mg vikulega, adalimumab 40 mg aðra hverja viku eða lyfleysu frá viku 12 til viku 35). Sjúklingum, sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu í hluta A, var gefinn 40 mg skammtur af adalimumabi vikulega í hluta B.

Í rannsókn HSI‑I (PIONEER-II) var lagt mat á 326 sjúklinga með 2 meðferðarlotum. Í hluta A fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab í upphafsskammti 160 mg í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg vikulega frá og með viku 4 til viku 11. 19,3% sjúklinga höfðu haldið áfram, meðan á rannsókninni stóð, sýklalyfjameðferð til inntöku sem þeir höfðu verið á við upphaf rannsóknarinnar. Eftir 12 vikna meðferð var sjúklingunum sem fengið höfðu adalimumab í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (adalimumab 40 mg vikulega, adalimumab 40 mg aðra hverja viku eða lyfleysu frá viku 12 til viku 35). Sjúklingum, sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu í hluta A var gefin lyfleysa í hluta B.

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsóknum HS‑I og HS‑II voru hæfir til að fara í opna framhaldsrannsókn þar sem adalimumab 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sótthreinsandi lausn daglega.

*Klínísk svörun*

Fækkun meinsemda með bólgu og vörn gegn versnun graftarkýla og fistla sem láku voru metin með HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; a.m.k. 50% fækkun á heildarfjölda graftarkýla og bólguhnúða með engri aukningu á fjölda graftarkýla og engri aukningu á fjölda fistla sem láku miðað við upphaf). Minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu var metin með tölulegum kvarða með 11 stigum, hjá sjúklingum sem voru með upphafsskor 3 eða hærra þegar þeir komu inn í rannsóknina

Í viku 12 náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga á meðferð með adalimumabi HiSCR borið saman við lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt hærra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS‑II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 15). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

**Tafla 15. Verkun eftir 12 vikur, HS rannsóknir I og II**

|  | **HS rannsókn I** | | **HS rannsókn II** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa** | **Adalimumab 40 mg vikulega** | **Lyfleysa** | **Adalimumab 40 mg vikulega** |
| HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu)a | N = 154  40 (26,0%) | N = 153  64 (41,8%) \* | N = 163  45 (27,6%) | N = 163  96 (58,9%)\*\*\* |
| ≥ 30% minnkun á verk  í húðb | 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, adalimumab borið saman við lyfleysu

a Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.

b Hjá sjúklingum með upphafsskor ≥ 3 eða hærra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 ‑ 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér

Meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega minnkaði marktækt hættuna á versnun graftarkýla og fistla sem láku. Um það bil tvöfalt hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fyrstu 12 vikurnar í rannsóknum HS‑I og HS‑II, borið saman við þá sem fengu adalimumab, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

Meiri bati frá upphafgildum sást í viku 12 borið saman við lyfleysu, í heilsutengdum lífsgæðum bundnum húðinni samkvæmt mælingu með DLQI (Dermatology Life Qualiy Index; rannsóknir HS‑I og HS‑II), í heildaránægju sjúklings með lyfjameðferðina samkvæmt mælingu með TSQM (Treatment Satisfaction Questonnaire – medication; rannsóknir HS‑I og HS‑II) og líkamlegri heilsu samkvæmt SF‑36 (physical component summary score; rannsókn HS‑I).

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með adalimumabi en hjá sjúklingum þar sem tíðni skammta var lækkuð í aðra hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 16).

**Tafla 16. Hlutfall sjúklingaa sem náði HiSCRb í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumabi í viku 12**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa**  **(meðferð hætt)**  **N = 73** | **Adalimumab 40 mg**  **aðra hverja viku**  **N = 70** | **Adalimumab 40 mg**  **vikulega**  **N = 70** |
| Vika 24 | 24 (32,9%) | 36 (51,4%) | 40 (57,1%) |
| Vika 36 | 22 (30,1%) | 28 (40,0%) | 39 (55,7%) |
| a Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð.  b Sjúklingar sem uppfylltu sértæk skilmerki rannsóknaráætlunar um missi svörunar eða engan bata þurftu að hætta í rannsóknunum og voru taldir ekki svara meðferð. | | | |

HiSCR hlutfallið hjá sjúklingum sem voru að minnsta kosti með hlutasvörun í 12. viku og héldu áfram að fá adalimumab vikulega var 68,3% í viku 48 og 65,1% í viku 96. Við lengri meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega í 96 vikur kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi.

Meðal sjúklinga sem hættu á meðferð með adalimumabi í viku 12 í rannsóknum HS‑I og HS‑II varð HiSCR hlutfallið aftur, 12 vikum eftir að meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega var hafin að nýju, með svipuð gildi og áður en meðferð var hætt (56,0%).

*Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin hjá yfir 1.500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 og ≤ 450), í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicylötum, barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfjum var leyfð og 80% sjúklinganna héldu áfram notkun að minnsta kosti eins þessara lyfja.

Lagt var mat á hvenær klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem CDAI < 150) náðist í tveimur rannsóknum, CD rannsókn I (CLASSIC I) og CD rannsókn II (GAIN). Í CD rannsókn I var 299 sjúklingum, sem ekki höfðu áður fengið TNF-blokka, slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Lyfleysa í viku 0 og viku 2, adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2, 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, og 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2. Í CD rannsókn II var 325 sjúklingum, sem ekki svöruðu lengur meðferð með infliximabi eða þoldu ekki slíka meðferð, slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

Í CD rannsókn III (CHARM) var lagt mat á hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð. Í CD rannsókn III fengu 854 sjúklingar 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, án blindunar. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

Hlutfall þeirra sem náðu sjúkdómshléi og hlutfall svörunar í CD rannsókn I og CD rannsókn II koma fram í töflu 17.

**Tafla 17. Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun (hlutfall sjúklinga)**

|  | **CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab** | | | **CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa**  **N=74** | **Adalimumab**  **80/40 mg**  **N=75** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N=76** | **Lyfleysa**  **N=166** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N=159** |
| Vika 4 |  |  |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |
| Öll p‑gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Svipuð hlutföll sjúkdómshlés komu fram í viku 8 hvað varðar 160/80 mg og 80/40 mg skammta við innleiðingu meðferðar og oftar var greint frá aukaverkunum í hópnum sem fékk 160/80 mg.

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 18. Niðurstöður hvað varðar klínískt sjúkdómshlé voru til þess að gera lítið breytilegar, óháð fyrri meðferð með TNF-blokka.

Sjúkdómstengd sjúkrahúsvist og skurðaðgerðir voru tölfræðilega marktækt færri með adalimumabi borið saman við lyfleysu í viku 56.

**Tafla 18. Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun (hlutfall sjúklinga)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa** | **40 mg adalimumab**  **aðra hverja viku** | **40 mg adalimumab**  **vikulega** |
| **Vika 26** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 17% | 40%\* | 47%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 27% | 52%\* | 52%\* |
| Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 3% (2/66) | 19% (11/58)\*\* | 15% (11/74)\*\* |
| **Vika 56** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 12% | 36%\* | 41%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 17% | 41%\* | 48%\* |
| Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 5% (3/66) | 29% (17/58)\* | 20% (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum  \*\* p < 0,02 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum  a Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar | | | |

Af þeim sjúklingum sem ekki sýndu svörun í viku 4 höfðu 43% sjúklinga í viðhaldsmeðferð með adalimumabi svarað meðferðinni í viku 12 en 30% þeirra sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu. Þessar niðurstöður benda til þess að sumir sjúklingar sem ekki hafa svarað meðferð í viku 4 hafi hugsanlega ávinning af áframhaldandi viðhaldsmeðferð út viku 12. Meðferð lengur en í 12 vikur leiddi ekki til marktækt betri svörunar (sjá kafla 4.2).

117/276 sjúklingum úr CD rannsókn I og 272/777 sjúklingum úr CD rannsóknum II og III var fylgt eftir í a.m.k. 3 ár af opinni meðferð með adalimumabi. 88 og 189 sjúklingar, í sömu röð, héldu áfram að vera í sjúkdómshléi. Klínískri svörun (CR-100) var viðhaldið hjá 102 og 233 sjúklingum í sömu röð.

*Lífsgæði*

Í CD rannsókn I og CD rannsókn II náðist tölfræðilega marktækur bati í viku 4 samkvæmt sjúkdómssértæku heildarskori IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), hjá sjúklingum sem fengu með slembivali adalimumab 80/40 mg eða 160/80 mg, samanborið við lyfleysu, og þessi bati var einnig til staðar í viku 26 og viku 56 í CD rannsókn III, hjá þeim sem fengu adalimumab, samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

*Fullorðnir með æðahjúpsbólgu*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá fullorðnum sjúklingum með miðlæga, baklæga og útbreidda æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki er af völdum sýkingar, að undanskildum sjúklingum með einangraða fremri æðahjúpsbólgu, í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (UV I og II). Sjúklingar fengu lyfleysu eða adalimumab með upphafsskammtinum 80 mg sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku með byrjun einni viku eftir að upphafsskammtinn. Stöðugur skammtur af einu ónæmisbælandi lyfi, sem ekki var líftæknilyf var leyfður.

Í rannsókn UV I var lagt mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (prednisón 10 til 60 mg/dag til inntöku). Allir sjúklingar fengu 2 vikna staðlaðan skammt sem var 60 mg/dag af prednisóni við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með nauðsynlegri áætlun um minnkun skammta smám saman og notkun barkstera var að fullu hætt í viku 15.

Í rannsókn UV II var lagt mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langtímameðferð með barksterum (prednisón 10 til 35 mg/dag til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Sjúklingar fylgdu síðan nauðsynlegri áætlun um minnkun skammta smám saman og notkun barkstera var að fullu hætt í viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var tími fram að meðferðarbresti. Skilgreining á meðferðarbresti var niðurstaða vegna nokkurra þátta, byggt á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdum í sjónuæðum, frumustigun í fremra augnhólfi, stigun móðu á glerhlaupi og bestu leiðréttu sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Sjúklingar sem kláruðu rannsóknir UV I og UV II voru hæfir til að taka þátt í langtíma framlengdri rannsókn án samanburðar sem átti að taka 78 vikur. Sjúklingar fengu að halda áfram á rannsóknarlyfjunum eftir viku 78 þar til þeir höfðu aðgang að adalimumabi.

*Klínísk svörun*

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndu tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 19). Í báðum rannsóknunum komu áhrif adalimumabs á tíðni meðferðarbrests snemma fram og voru viðvarandi, miðað við lyfleysu (sjá mynd 1).

**Tafla 19. Tími fram að meðferðarbresti í rannsóknum UV I og UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Greining**  **Meðferð** | **N** | **Meðferðar-brestur**  **N (%)** | **Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti (mánuðir)** | **HRa** | **95% öryggisbil fyrir HRa** | ***P* gildib** |
| **Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I** | | | | | | |
| Frumgreining (ITT) | | | | | | |
| Lyfleysa | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II** | | | | | | |
| Frumgreining (ITT) | | | | | | |
| Lyfleysa | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða í eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talinn sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.  a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.  b Tvíhliða *P* gildi úr log rank prófi.  c NE = ekki hægt að meta. Tilvik kom fram hjá innan við helmingi þeirra sem voru í hættu. | | | | | | |

**Mynd 1. Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6   
(Rannsókn UV I) eða viku 2 (Rannsókn UV II)**

**TÍÐNI MEÐFERÐARBRESTS (%)**



Rannsókn UV I

Adalimumab

Lyfleysa

Meðferð

**TÍMI (MÁNUÐIR)**



Rannsókn UV II

Adalimumab

Lyfleysa

Meðferð

**TÍMI (MÁNUÐIR)**

**TÍÐNI MEÐFERÐARBRESTS (%)**

Athugið: P# = Lyfleysa (fjöldi atvika/fjöldi í hættu); A# = Adalimumab (fjöldi atvika/fjöldi í hættu).

Marktækur munur sást í rannsókn UV I adalimumabi í hag samanborið við lyfleysu fyrir hvern þátt meðferðarbrests. Marktækur munur sást í rannsókn UV II aðeins fyrir sjónskerpu en aðrir þættir voru adalimumabi tölulega í hag.

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum, án samanburðar, UV I og UV II, voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávika eða fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 364 sem eftir voru, náðu 269 matshæfir sjúklingar (74%) 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) voru 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. Upplýsingar sem safnað var eftir viku 78 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður en skráðum sjúklingum fækkaði eftir þennan tíma. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni, hættu samtals 18% vegna aukaverkana og 8% vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

*Lífsgæði*

Niðurstöður skráðar af sjúklingum varðandi sjóntengda virkni voru mældar í báðum klínísku rannsóknunum með NEI VFQ‑25. Í rannsókn UV I var adalimumab tölulega betra í meirihluta undirstiga með tölfræðilega marktækan meðalmun fyrir almenna sjón, augnverk, nærsjón, geðheilsu, og heildarstig og fyrir almenna sjón og geðheilsu í rannsókn UV II. Áhrif tengd sjón voru adalimumabi ekki tölulega í hag fyrir litasjón í rannsókn UV I og fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn adalimumabi geta myndast meðan á meðferð með adalimumabi stendur. Myndun mótefna gegn adalimumabi tengist aukinni úthreinsun og minni verkun adalimumabs. Engin augljós tengsl eru milli tilvistar mótefna gegn adalimumabi og myndunar aukaverkana.

Börn

*Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í tveimur rannsóknum (pJIA I og II) hjá börnum með virka sjálfvakta fjölliðagigt eða pJIA (polyarticular course juvenile idiopathic arthritis), þar sem sjúkdómurinn hafði byrjað á mismunandi vegu (yfirleitt með neikvæðan gigtarþátt eða jákvæð próf fyrir fjölliðagigt og liðagigt sem hefur náð til nokkurra liða).

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4‑17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag að hámarki). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m2 upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis- og hámarksskammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 20.

**Tafla 20. Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldurshópur** | **Fjöldi sjúklinga í upphafi n (%)** | **Minnsti, miðgildis- og hámarksskammtur** |
| 4 til 7 ára | 31 (18,1) | 10, 20 og 25 mg |
| 8 til 12 ára | 71 (41,5) | 20, 25 og 40 mg |
| 13 til 17 ára | 69 (40,4) | 25, 40 og 40 mg |

Sjúklingar með barna ACR 30 svörun í viku 16 voru hæfir til að vera slembiraðað í tvíblinda hlutann og fengu annaðhvort adalimumab 24 mg/m2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥ 30% frá upphafsgildi í ≥ 3 af 6 ACR viðmiðunargildum barna, ≥ 2 virkir liðir og bati um > 30% í ekki fleiri en 1 af 6 viðmiðunargildunum. Eftir 32 vikur eða þegar sjúkdómur blossaði upp voru sjúklingarnir hæfir til að fara í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar.

**Tafla 21. Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hópur** | **Metotrexat** | | **Án metotrexats** | |
| **Fasi** |  | |  | |
| Opinn innleiðsluhluti 16 vikur |  | |  | |
| Barna ACR 30 svörun (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Verkun-niðurstöður | | | | |
| Tvíblint 32 vikur | Adalimumab/metotrexat  (N = 38) | Lyfleysa/metotrexat  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Lyfleysa  (N = 28) |
| Sjúkdómur blossar upp við lok 32 viknaa (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)c |
| Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossar upp | >32 vikur | 20 vikur | >32 vikur | 14 vikur |
| a Barna ACR 30/50/70 svörun í viku 48 marktækt meiri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

Hjá þeim sem sýndu svörun í viku 16 (n=144) var barna ACR 30/50/70/90 svörun viðhaldið í allt að sex ár í opna viðbótarhlutanum hjá sjúklingum sem fengu adalimumab út rannsóknartímann. Alls fengu 19 einstaklingar meðferð í 6 ár eða lengur, af þeim voru 11 á aldrinum 4 til 12 ára og 8 á aldrinum 13 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumabi og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumabs ráðlögð í samhliða meðferð með metotrexati og sem einlyfjameðferð fyrir þá sjúklinga sem meðferð með metotrexati á ekki við hjá (sjá kafla 4.2).

pJIA II

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 ‑ < 4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu < 15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m2 líkamsyfirborðs af adalimumabi, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

Í 12. viku var PedACR30 svörun 93,5% og í 24. viku var svörunin 90,0%, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með PedACR50/70/90 í 12. viku var 90,3%/61,3%/38,7% og í 24. viku 83,3%/73,3%/36,7%. Meðal þeirra sem sýndu svörun (Pediatric ACR 30) í 24. viku (n=27 af 30 sjúklingum), hélst svörunin í allt að 60 vikur í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

*Festumeinstengd liðagigt*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali -62,6% (-88,9% að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við -11,6% (-50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata, samt ekki marktækan, í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR 50 svörun og barna ACR 70 svörun.

*Skellusóri hjá börnum*

Verkun adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA (Physician’s Global Assessment) ≥ 4 eða > 20% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða > 10% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 eða ≥ 10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

Sjúklingar fengu adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku (allt að 40 mg), 0,4 mg/kg aðra hverja viku (allt að 20 mg) eða metotrexat 0,1‑0,4 mg/kg vikulega (allt að 25 mg). Eftir 16 vikur höfðu fleiri sjúklingar sýnt jákvæða svörun sem var slembiraðað til að fá adalimumab 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

**Tafla 22. Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur**

|  | **MTXa**  **N=37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku**  **N=38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: ekkert/lágmarkc | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| a MTX = metotrexat  b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat  c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat | | |

Sjúklingar sem náðu PASI 75 svörun og PGA ekkert eða í lágmarki voru teknir af meðferð í allt að 36 vikur og fylgst var með hvort sjúkdómurinn versnaði (þ.e. versnun um a.m.k. 2 PGA stig). Sjúklingar fengu síðan aftur meðferð með adalimumabi 0,8 mg/kg aðra hverja viku í 16 vikur til viðbótar og svörun sem kom fram við endurmeðferð var svipuð og var á fyrra tvíblinda tímabilinu: PASI 75 svörun var 78,9% (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6% (10 af 19 þátttakendum).

Í opna hluta rannsóknarinnar hélst svörun PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki í allt að 52 vikur án þess að eitthvað nýtt kæmi fram um öryggi.

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum*

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu. Áætluð verkun adalimumabs til meðferðar hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu byggist á verkun og sambandi útsetningar og svörunar hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og líkum á því að sjúkdómsgangur, lífeðlismeinafræði og áhrif lyfsins séu í megindráttum svipuð og hjá fullorðnum við sömu útsetningu. Öryggi ráðlagðs skammts af adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er byggt á öryggi við allar ábendingar adalimumabs hjá fullorðnum og börnum við svipaða eða tíðari skammta (sjá kafla 5.2).

*Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Lagt var mat á adalimumab í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn sem gerð var til þess að meta öryggi og verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með skömmtum byggðum á líkamsþyngd (< 40 kg eða ≥ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6‑17 ára með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn‘s Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

Allir sjúklingar fengu opna upphafsmeðferð með skammti byggðum á líkamsþyngd: 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 fyrir sjúklinga ≥ 40 kg og 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2 fyrir sjúklinga < 40 kg.

Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd á þeim tíma og fengu annaðhvort lágskammt eða hefðbundinn viðhaldsskammt eins og sýnt er í töflu 23.

**Tafla 23. Viðhaldsskammtur**

| **Þyngd sjúklings** | **Lágskammtur** | **Hefðbundinn skammtur** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg aðra hverja viku | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | 20 mg aðra hverja viku | 40 mg aðra hverja viku |

*Verkun*

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var klínískt sjúkdómshlé í viku 26, skilgreint sem PCDAI stig ≤ 10.

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækkun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 24. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 25.

**Tafla 24. CD rannsókn hjá börnum – PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun**

|  | **Hefðbundinn skammtur**  **40/20 mg aðra hverja viku**  **N = 93** | **Lágskammtur**  **20/10 mg aðra hverja viku**  **N = 95** | **P gildi\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vika 26** |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Klínísk svörun | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **Vika 52** |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Klínísk svörun | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum. | | | |

**Tafla 25. CD rannsókn hjá börnum – Notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla**

|  | **Hefðbundinn skammtur**  **40/20 mg aðra hverja viku** | **Lágskammtur**  **20/10 mg aðra hverja viku** | **P gildi1** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Notkun barkstera hætt** | **N=33** | **N=38** |  |
| Vika 26 | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| Vika 52 | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt2** | **N=60** | **N=57** |  |
| Vika 52 | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Sjúkdómshlé með tilliti til fistla3** | **N=15** | **N=21** |  |
| Vika 26 | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| Vika 52 | 40,0% | 23,8% | 0,303 |
| 1 p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.  2 Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.  3 skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst | | | |

Tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar miðað við upphafsgildi kom í ljós í viku 26 og 52 varðandi líkamsþyngdarstuðul og vaxtarhraða í báðum meðferðarhópunum.

Tölfræðilega og klínískt marktæk aukning miðað við upphafsgildi kom einnig í ljós í báðum meðferðarhópunum með tilliti til lífsgæða (þ.m.t. IMPACT III).

Eitt hundrað sjúklingar (n=100) úr CD rannsókninni hjá börnum héldu áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 5 ára meðferð með adalimumabi héldu 74,0% (37/50) af þeim 50 sjúklingum sem voru ennþá í rannsókninni áfram að vera í klínísku sjúkdómshléi og 92,0% (46/50) sjúklinga héldu áfram að sýna klíníska svörun samkvæmt PCDAI kvarða.

*Sáraristilbólga hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 93 börnum á aldrinum 5 til 17 ára með miðlungs til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3 stig, staðfest með miðlægum aflestri úr speglun) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel eða ekki þolað hana. U.þ.b. 16% sjúklinga í rannsókninni höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF‑blokka. Sjúklingar sem fengu barkstera við upphaf þátttöku var heimilt að minnka skammt barkstera í viku 4.

Á innleiðingartímabili rannsóknarinnar var 77 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá tvíblinda meðferð með adalimumabi, annars vegar 2,4 mg/kg innleiðslukammt (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2; og hins vegar 2,4 mg/kg innleiðsluskammt (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysu í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2. Báðir hóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6. Í kjölfar breytingar á rannsóknarsniðinu fengu þeir 16 sjúklingar sem eftir voru og voru skráðir í rannsókina á innleiðslutímabilinu opna meðferð með adalimumabi með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score , skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumabi í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku. Áður en gerð var breyting á á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS slembiraðað til að fá lyfleysu en þeir voru ekki teknir með í greininguna til að staðfesta verkun.

Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp aftur var skilgreindur sem hækkun PMS um a.m.k. 3 stig (hjá sjúklingum með PMS 0 til 2 í viku 8), a.m.k. 2 stig (hjá sjúklingum með PMS 3 til 4 í viku 8) eða a.m.k. 1 stig (hjá sjúklingum með PMS 5 til 6 í viku 8).

Sjúklingum sem uppfylltu skilmerki um að sjúkdómur blossaði upp aftur í viku 12 eða síðar var slembiraðað til að fá nýjan innleiðsluskammt 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) eða 0,6 mg/kg skammt (að hámarki 40 mg) og þeir fengu síðan áfram fyrri skammtaáætlun eftir það.

*Verkun*

Samsettir aðalendapunktar rannsóknarinnar voru klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS (skilgreint sem PMS ≤ 2 og ekkert undirskor > 1) í viku 8 og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS (Full Mayo Score) (skilgreint sem Mayo skor ≤ 2 og ekkert undirskor > 1) í viku 52 hjá sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS í viku 8.

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 hjá sjúklingum í hvorum tvíblinda adalimumab innleiðsluhópnum kemur fram í töflu 26.

**Tafla 26. Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1**  **N** **=** **47** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |
| a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  b Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  c Opinn hluti rannsókanr með 2,4 mg/kg innleiðsluskammti af adalimumabi (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með  Athugasemd 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6  Athugasemd 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktinn | | |

Í viku 52 voru eftirfarandi þættir metnir: klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8, klínísk svörun samkvæmt FMS (skilgreind sem lækkun á Mayo skori um ≥ 3 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati í slímhúð (skilgreindur sem Mayo-speglunarundirskor ≤ 1) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem náðu sjúkdómshléi í viku 8 (remitters); og hlutfall þátttakenda sem náðu sjúkdómshléi án barkstera samkvæmt FMS af þeim sem sýndu svörun í viku 8 var metið hjá sjúklingum sem fengu adalimumab í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg) (tafla 27).

**Tafla 27. Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur**

|  | **Adalimumaba**  **að hámarki 40** **mg aðra hverja viku**  **N** **=** **31** | **Adalimumabb**  **að hámarki 40** **mg í hverri viku**  **N** **=** **31** |
| --- | --- | --- |
| Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Klínísk svörun hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Bati í slímhúð hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem náðu sjúkdómshléi samkvæmt PMS í viku 8 | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Sjúkdómshlé án barkstera hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8c | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |

a Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku

b Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku

c Hjá sjúklingum sem fengu samhliða barkstera í upphafi

Athugið: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52, eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð, hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

Meðal viðbótar könnunarendapunkta verkunar voru klínísk svörun samkvæmt Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 28).

**Tafla 28. Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Vika** **8** | |
| **Adalimumaba**  **að hámarki 160** **mg í viku** **0 / lyfleysa í viku** **1**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **að hámarki 160** **mg í viku** **0 og viku** **1**  **N** **=** **47** |
| Klínískt sjúkdómshlé skv. PUCAI | 10/30 (33,3%) | 22/47 (46,8%) |
| Klínísk svörun skv. PUCAI | 15/30 (50.0%) | 32/47 (68.1%) |
|  | **Vika** **52** | |
| **Adalimumabd**  **að hámarki 40** **mg aðra hverja viku**  **N** **=** **31** | **Adalimumabe**  **að hámarki 40** **mg í hverri viku**  **N** **=** **31** |
| Klínískt sjúkdómshlé skv. PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun skv. PMS í viku 8 | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Klínísk svörun skv. PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun skv. PMS í viku 8 | 18/31 (58,1%) | 16/31 (51,6%) |

a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2

b Adalimumab 2.4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2

c Opinn hluti rannsóknar með 2,4 mg/kg innleiðsluskammti af adalimumabi (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með

d Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku

e Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku

Athugasemd 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6

Athugasemd 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana

Athugasemd 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33%) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

*Lífsgæði*

Hjá hópunum sem fengu meðferð með adalimumabi komu klínískt marktækar framfarir frá upphafsgildum fram bæði hvað varðar skor samkvæmt IMPACT III og mati umönnunaraðila á WPAI (Work Productivity and Activity Impairment).

Sjá mátti klínískt marktæka aukningu (bætingu) á vaxtarhraða frá upphafsgildum hjá hópunum sem fengu meðferð með adalimumabi, og klínískt marktæka aukningu (bætingu) á líkamsþyngdarstuðli frá upphafsgildum hjá þátttakendum sem fengu háa viðhaldsskammta, að hámarki 40 mg (0,6 mg/kg) í hverri viku.

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki var af völdum sýkingar, í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraði ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests voru versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja sem ekki var leyfð og frestun meðferðar í lengri tíma.

*Klínísk svörun*

Adalimumab lengdi marktækt tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 2, P < 0,0001 frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Mynd 2. Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum**



Athugið: P = Lyfleysa (fjöldi í hættu); H = Adalimumab (fjöldi í hættu).

**5.2 Lyfjahvörf**

Frásog og dreifing

Eftir gjöf 24 mg/m2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru á aldrinum 4 til 17 ára var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld frá viku 20 til 48) adalimumabs í sermi 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% frávikshlutfall [CV]) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% frávikshlutfall) með samhliða notkun metotrexats.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og vógu < 15 kg, og sem fengu adalimumab 24 mg/m2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 24 mg/m2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld í viku 24) adalimumabs í sermi 8,8 ± 6,6 μg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11,8 ± 4,3 μg/ml með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 0,8 mg/kg (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með langvinnan skellusóra var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (± SD) adalimumabs u.þ.b. 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% frávikshlutfall [CV]).

Útsetning fyrir adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermun byggð á lyfjahvörfum við aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakin barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skammtaáætlun handa unglingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsþyngd hefur áhrif á útsetningu fyrir adalimumabi geta unglingar sem hafa meiri líkamsþyngd og sýna ekki næga svörun hlotið ávinning af því að fá ráðlagðan skammt fyrir fullorðna sem nemur 40 mg á viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumabs 160/80 mg eða 80/40 mg í viku 0 og viku 2 í opnu rannsókninni eftir því hvort líkamsþyngd var undir eða yfir 40 kg. Í viku 4 var sjúklingum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd í meðferðarhóp sem annaðhvort fékk hefðbundinn (40/20 mg aðra hverja viku) eða lágskammt (20/10 mg aðra hverja viku). Meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7 ± 6,6 μg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6 ± 6,1 μg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

Hjá sjúklingum sem voru áfram í slembiröðuðum hópum var meðaltal lægstu þéttni (±SD) adalimumabs í sermi í viku 52 9,5 ± 5,6 μg/ml í hópnum sem fékk hefðbundinn skammt og 3,5 ± 2,2 μg/ml í hópnum sem fékk lágskammt. Meðaltal lægstu þéttni hélst hjá sjúklingum sem fengu áfram meðferð með adalimumabi aðra hverja viku í 52 vikur. Hjá sjúklingum þar sem skammtur var aukinn úr annarri hverri viku í vikulega skammta var meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, vikulega) og 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, vikulega) í viku 52.

Í kjölfar gjafar skammta sem miðaðir voru við þyngd, 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku undir húð hjá börnum með sáraristilbólgu var lággildi adalimumab-þéttni í sermi að meðaltali 5,01±3,28 µg/ml í viku 52. Hjá sjúklingum sem fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku var lággildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali (±staðalfrávik) 15,7±5,60 μg/ml í

viku 52.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermun byggð á lyfjahvörfum við aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakin liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka útsetningu í upphafi.

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband útsetningar og svörunar milli plasmaþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmaþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 μg/ml (95% CI: 1‑6 μg/ml).

Samband útsetningar og svörunar milli þéttni adalimumabs og verkunar hjá börnum með alvarlegan langvinnan skellusóra var staðfest fyrir PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki, í sömu röð. PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki jókst með aukinni þéttni adalimumabs, bæði með svipað sýnilegt EC50 um það bil 4,5 μg/ml (95% CI 0,4‑47,6 og 1,9‑10,5, í sömu röð).

Fullorðnir

Frásog og dreifing adalimumabs voru hæg eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (Vss) frá 5 til 6 lítrum og lokaþrepshelmingunartíminn var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31‑96% þess sem var í sermi.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku undir húð hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki var lægsta þéttni við jafnvægi um 5 μg/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 μg/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

Hjá fullorðnum sórasjúklingum var lægsta þéttni við jafnvægi 5 μg/ml við 40 mg adalimumab einlyfjameðferð aðra hverja viku.

Hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af adalimumabi í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 μg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 og framyfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 μg/ml meðan á meðferð með 40 mg af adalimumabi vikulega stóð.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5,5 μg/ml á innleiðingartímabilinu. 160 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af adalimumabi í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 μg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 μg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu 40 mg viðhaldsskammt af adalimumabi aðra hverja viku.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu, leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku sem hefst í viku 1, til meðaltalsþéttni við jafnvægi um það bil 8 til 10 µg/ml.

Lyfjahvörf þýðis og hermilíkan lyfjahvarfa/lyfhrifa spáði fyrir um sambærilega útsetningu fyrir adalimumabi og verkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með 80 mg aðra hverja viku þegar borið er saman við 40 mg í hverri viku (þ.m.t. fullorðnir sjúklingar með iktsýki, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, sáraristilbólgu, Crohns sjúkdóm eða sóra, unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og börn ≥ 40 kg með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu).

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum í gögnum frá yfir 1.300 sjúklingum með iktsýki, leiddu í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar adalimumabs með aukinni líkamsþyngd. Kyn og aldur virtust hafa óveruleg áhrif á úthreinsun adalimumabs eftir að leiðrétt hafði verið fyrir þyngdarmuni. Þéttni óbundins adalimumabs (ekki bundið við mótefni gegn adalimumabi (anti-adalimumab antibodies, [AAA])) í sermi var lægri hjá sjúklingum sem voru með mælanlegt AAA.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomlogus öpum í skömmtunum 0, 30 og 100 mg/kg (9‑7 apar/hóp), komu ekki fram neinar vísbendingar um fósturskemmdir af völdum adalimumabs. Hvorki rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né venjulegt mat á frjósemi og eiturverkunum eftir fæðingu hafa verið gerðar fyrir adalimumab vegna skorts á heppilegu líkani fyrir mótefni sem hafa takmarkaða víxlvirkni við TNF nagdýra og vegna myndunar hlutleysandi mótefna í nagdýrum.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

L-histidín

L-histidínhýdróklóriðeinhýdrat

Súkrósi

Tvínatríumedetattvíhýdrat

L-metíónín

Pólýsorbat 80

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Staka Amsparity áfyllta sprautu má geyma við hitastig upp að hámarki 30°C í allt að 30 daga. Sprautuna verður að verja gegn ljósi og farga ef hún er ekki notuð innan 30 daga tímabilsins.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í einnota hettuglasi (gler af tegund I), með gúmmítappa, álkanti og innsiglisflipa.

1 pakkning með 2 öskjum sem hvor inniheldur:

1 hettuglas (0,8 ml af sæfðri lausn), 1 tóma, sæfða sprautu til inndælingar, 1 nál,1 millistykki fyrir hettuglas og 2 sprittþurrkur.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 13. febrúar 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2024

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.ema.europa.eu>.

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

**2. INNIHALDSLÝSING**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver 0,8 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu inniheldur 40 mg af adalimumabi.

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver 0,8 ml stakur skammtur í áfylltum lyfjapenna inniheldur 40 mg af adalimumabi.

Adalimumab er raðbrigða, manna einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínahamstra (Chinese hamster ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í áfylltri sprautu og stökum skammti í áfylltum lyfjapenna, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus til mjög ljósbrún lausn.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Ábendingar**

Iktsýki

Amsparity ásamt metotrexati er ætlað til:

• meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum, þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, að metotrexati meðtöldu, hefur reynst ófullnægjandi.

• meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metotrexati.

Nota má Amsparity eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati.

Sýnt hefur verið fram á að adalimumab hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum, samkvæmt röntgenmyndum og bætir starfsvirkni (physical function), þegar það er notað með metotrexati.

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Amsparity er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Amsparity eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati (varðandi verkun einlyfjameðferðar sjá kafla 5.1). Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

*Festumeinstengd liðagigt*

Amsparity er ætlað til meðferðar á virkri festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum, 6 ára og eldri þegar svörun við hefðbundnum meðferðum hefur ekki verið fullnægjandi eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir (sjá kafla 5.1).

Áslægur hryggbólgusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

*Hryggikt*

Amsparity er ætlað til meðferðar fullorðinna með alvarlega, virka hryggikt sem hafa ekki svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel.

*Áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu*

Amsparity er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum, með slæman áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt en merki um bólgu samkvæmt hækkuðu CRP og/eða segulómun, sem hafa ekki svarað fullnægjandi eða ekki þolað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).

Sóraliðbólga

Amsparity er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi. Í ljós hefur komið að adalimumab hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum í útlimum, samkvæmt röntgenmyndum hjá sjúklingum með samhverfar fjölliða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir starfsvirkni (physical function).

Sóri

Amsparity er ætlað til meðferðar við miðlungs til alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum sjúklingum sem geta fengið altæka meðferð.

Skellusóri hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á alvarlegum langvinnum skellusóra hjá börnum og unglingum frá 4 ára aldri þegar svörun við húðmeðferð og ljósameðferðum hefur ekki verið fullnægjandi eða slíkar meðferðir eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Amsparity er ætlað til meðferðar við virkri miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (hidradenitis suppurativa acne inversa) hjá fullorðnum og sjúklingum á unglingsaldri frá 12 ára sem ekki hafa svarað hefðbundinni altækri meðferð við graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Crohns sjúkdómur

Amsparity er ætlað til meðferðar við miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað fullri og viðunandi meðferð með barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfi, eða þeim sem þola ekki slíka meðferð eða frábending er fyrir slíkri meðferð.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum (frá 6 ára aldri) þegar svörun við hefðbundnum meðferðum þ.m.t. næringarmeðferð og barksterum og/eða ónæmistemprandi lyfjum hefur ekki verið fullnægjandi, eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Sáraristilbólga

Amsparity er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri sáraristilbólgu hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað með fullnægjandi hætti hefðbundinni meðferð með barksterum og 6‑mercaptopurini (6‑MP) eða azathioprini (AZA) eða sem þola ekki eða hafa læknisfræðilegar frábendingar fyrir slíkum meðferðum.

Sáraristilbólga hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri sáraristilbólgu hjá börnum (frá 6 ára aldri) sem hafa ekki svarað með fullnægjandi hætti hefðbundinni meðferð þ.m.t. með barksterum og/eða 6-mercaptopurini (6-MP) eða azathioprini (AZA) eða sem þola ekki eða hafalæknisfræðilegar frábendingar fyrir slíkum meðferðum.

Æðahjúpsbólga

Amsparity er ætlað til meðferðar við miðlægri, baklægri og útbreiddri æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki er af völdum sýkingar hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað með fullnægjandi hætti meðferð með barksterum, hjá sjúklingum þar sem þarf að nota barkstera sparlega eða hjá sjúklingum þar sem meðferð með barksterum á ekki við.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Amsparity er ætlað til meðferðar á langvinnri æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar í framhluta augans hjá börnum frá 2 ára aldri þegar ófullnægjandi svörun er við hefðbundinni meðferð eða hún þolist ekki, eða þegar hefðbundin meðferð hentar ekki.

**4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Sérfræðingur með reynslu í greiningu og meðferð á þeim sjúkdómum sem Amsparity er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Amsparity. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Amsparity meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Amsparity eiga að fá sérstakt áminningarkort.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingartækni geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Amsparity, ef læknirinn metur svo, enda fylgist hann með meðferðinni, eins og þörf krefur.

Meðan á meðferð með Amsparity stendur skal haga annarri samhliða meðferð (t.d. barksterar og/eða ónæmistemprandi lyf) þannig að hún skili sem mestum árangri.

Skammtar

*Iktsýki*

Ráðlagður skammtur Amsparity fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki er 40 mg af adalimumabi gefið aðra hverja viku sem stakur skammtur með inndælingu undir húð. Halda á meðferð með metotrexati áfram samtímis meðferð með Amsparity.

Halda má áfram notkun sykurstera, salicylata, bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og verkjalyfja samhliða meðferð með Amsparity. Um samtímis meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, öðrum en metotrexati, sjá kafla 4.4 og 5.1.

Þegar Amsparity er gefið eitt og sér gætu þeir sjúklingar, sem finna fyrir minnkandi svörun við Amsparity 40 mg aðra hverja viku haft ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af adalimumabi vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að yfirleitt náist klínísk svörun innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal hvort halda skuli áfram meðferð hjá sjúklingum sem ekki svara meðferð innan þessa tíma.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Skammtahlé*

Þörf getur verið á skammtahléi, til dæmis fyrir aðgerð eða ef alvarleg sýking verður.

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að endurhafin meðferð með adalimumabi eftir skammtahlé í 70 daga eða lengur gefi samskonar styrk klínískrar svörunar og samskonar öryggi og var fyrir skammtahlé.

*Hryggikt, áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, og sóraliðbólga*

Ráðlagður skammtur Amsparity fyrir sjúklinga með hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, og sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi, gefið aðra hverja viku, sem stakur skammtur með inndælingu undir húð.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að yfirleitt náist klínísk svörun innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal hvort halda skuli áfram meðferð hjá sjúklingum sem ekki svara meðferð innan þessa tíma.

*Sóri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir fullorðna er 80 mg upphafsskammtur gefinn undir húð, fylgt eftir með 40 mg gefnum undir húð aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn.

Endurskoða skal vandlega áframhaldandi meðferð að loknum 16 meðferðarvikum, ef sjúklingur hefur ekki svarað meðferð á þeim tíma.

Eftir 16 meðferðarvikur geta sjúklingar með ófullnægjandi svörun við Amsparity 40 mg aðra hverja viku haft gagn af því að auka skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eftir aukningu á skammti (sjá kafla 5.1). Ef fullnægjandi svörun er náð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku má í kjölfarið minnka skammtinn í 40 mg aðra hvora viku.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir fullorðna sjúklinga með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi á degi 1 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar á degi 15 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar (dagur 29) er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi). Halda má áfram sýklalyfjameðferð meðan á meðferð með Amsparity stendur ef þörf krefur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sótthreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Amsparity stendur.

Endurmeta skal vandlega áframhaldandi meðferð að loknum 12 meðferðarvikum, hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið neinn bata á þeim tíma.

Ef þarf að gera meðferðarhlé má hefja meðferðina aftur með Amsparity 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku (sjá kafla 5.1).

Ávinning og áhættu af áframhaldandi langtímameðferð þarf að meta með reglulegu millibili (sjá kafla 5.1).

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Crohns sjúkdómur*

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Amsparity hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlega virkan Crohns sjúkdóm er 80 mg í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg í viku 2. Ef þörf er fyrir hraðari svörun við meðferð má gefa 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama deginum eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi), að því gefnu að höfð sé í huga aukin hætta á aukaverkunum við innleiðingu meðferðarinnar.

Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með inndælingu undir húð. Hafi sjúklingur hætt meðferð með Amsparity og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Amsparity að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Amsparity að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur má minnka skammt barkstera í samræmi við klínískar leiðbeiningar þar að lútandi.

Vera má að sumir sjúklingar, sem sýna minnkandi svörun við meðferð með Amsparity 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Amsparity í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Vera má að sumir sjúklingar, sem ekki hafa svarað meðferð eftir 4 vikur, hafi ávinning af áframhaldandi viðhaldsmeðferð út viku 12. Íhuga skal vandlega hvort halda eigi meðferð áfram, hafi sjúklingur ekki svarað meðferð að þeim tíma liðnum.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Sáraristilbólga*

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Amsparity hjá fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega ristilbólgu er 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama deginum eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) og 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi). Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með inndælingu undir húð.

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur má minnka skammt barkstera í samræmi við klínískar leiðbeiningar þar að lútandi.

Vera má að sumir sjúklingar, sem sýna minnkandi svörun við meðferð með Amsparity 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Amsparity í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að yfirleitt náist klínísk svörun innan 2‑8 vikna meðferðar. Ekki skal halda Amsparity meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Æðahjúpsbólga*

Ráðlagður skammtur af Amsparity hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu er 80 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Amsparity einu og sér. Hefja má meðferð með Amsparity í samsettri meðferð með barksterum og/eða með öðrum ónæmistemprandi lyfjum sem ekki eru líffræðileg. Barkstera sem gefnir eru í samsettri meðferð má minnka smám saman í samræmi við klínískar starfsvenjur þegar tvær vikur eru liðnar frá upphafi Amsparity meðferðar.

Mælt er með því að meta ávinning og áhættu af áframhaldandi langtímameðferð á ársgrundvelli (sjá kafla 5.1).

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikumog/eða lyfjaformum þörfum hvers og eins.

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skammti.

*Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi*

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

Börn

*Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt, 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 1). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 1. Amsparity skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 10 kg til < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku |

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 meðferðarvikna. Endurskoða skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt svörun innan þessa tímabils.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Festumeinstengd liðagigt*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt, 6 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 2). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 2. Amsparity skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku |

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 6 ára með festumeinstengda liðagigt.

Amsparity er fáanalegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgusjúkdómur, þ.m.t. hryggikt*

Ábendingarnar hryggikt og sóraliðbólga eiga ekki við um notkun adalimumabs hjá börnum.

*Skellusóri hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með skellusóra á aldrinum 4 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 3). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 3. Amsparity skammtar fyrir börn með skellusóra**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 20 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn |
| ≥ 30 kg | 40 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn |

Vandlega skal íhuga hvort halda skuli meðferð áfram eftir 16 vikur hjá sjúklingi sem svarar ekki meðferð innan þess tíma.

Ef ábending er fyrir því að endurtaka meðferð með Amsparity skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

Öryggi adalimumabs hjá börnum með skellusóra hefur verið metið að meðaltali í 13 mánuði.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 4 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum (frá 12 ára aldri, a.m.k. 30 kg að þyngd)*

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu. Skammtar adalimumabs hjá þessum sjúklingum voru ákveðnir út frá lyfjahvarfalíkönum og hermun (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 80 mg í viku 0, sem fylgt er á eftir með 40 mg aðra hverja viku frá viku 1 með inndælingu undir húð.

Hjá sjúklingum á unglingsaldri þar sem svörun er ekki fullnægjandi við Amsparity 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ef nauðsyn krefur má halda notkun sýklalyfja áfram meðan á meðferð með Amsparity stendur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sótthreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Amsparity stendur.

Áframhaldandi meðferð umfram 12 vikur skal íhuga vandlega hjá sjúklingi þegar bati hefur ekki komið fram innan þessa tímabils.

Ef rjúfa þarf meðferð með Amsparity, má byrja hana aftur ef við á.

Ávinning og áhættu af áframhaldandi langtímameðferð skal meta reglulega (sjá gögn fyrir fullorðna í kafla 5.1).

Notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára við þessari ábendingu.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir sjúklinga með Crohns sjúkdóm á aldrinum 6 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 4). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 4. Amsparity skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm**

| **Þyngd sjúklings** | **Innleiðsluskammtur** | **Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | * 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2   Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:   * 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2 | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | * 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2   Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:   * 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 | 40 mg aðra hverja viku |

Sjúklingar sem upplifa ófullnægjandi svörun geta haft hag af auknum skammti:

* < 40 kg: 20 mg í hverri viku
* ≥ 40 kg: 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku

Íhuga skal vandlega hvort halda eigi meðferð áfram, hafi sjúklingur ekki svarað meðferð eftir 12 vikur.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Sáraristilbólga hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyfir sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára aldri með sáraristilbólgu er byggður á líkamsþyngd (tafla 5). Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Tafla 5. Amsparity skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Innleiðsluskammtur** | **Viðhaldsskammtur byrjar í viku** **4\*** |
| < 40 kg | * 80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degig) og * 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling) | 40 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | * 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg indælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag í tvo daga í röð) og * 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg indælingar á sama degi) | 80 mg aðra hverja viku |

\* Börn sem ná 18 ára aldri meðan á meðferð með Amsparity stendur skulu halda áfram með ávísaðan viðhaldsskammt.

Vandlega skal íhuga hvort halda skuli meðferð áfram eftir 8 vikur hjá sjúklingum sem svara ekki meðferð innan þess tíma.

Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

Ráðlagður skammtur af Amsparity fyrir börn með æðahjúpsbólgu 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 6). Amsparity er gefið undir húð.

Við æðahjúpsbólgu hjá börnum er reynsla af notkun adalimumabs án samhliða meðferðar með metotrexati ekki fyrir hendi.

**Tafla 6. Amsparity skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu**

|  |  |
| --- | --- |
| **Þyngd sjúklings** | **Skammtaáætlun** |
| < 30 kg | 20 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |
| ≥ 30 kg | 40 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |

Þegar Amsparity meðferð er hafin má gefa 40 mg hleðsluskammt fyrir sjúklinga < 30 kg eða 80 mg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg einni viku áður en viðhaldsmeðferð hefst. Klínískar upplýsingar um notkun Amsparity hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni.

Við samfellda langtímameðferð er ráðlagt að meta ávinning og áhættu árlega (sjá kafla 5.1).

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Lyfjagjöf

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð. Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Amsparity er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

**4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking (sepsis) og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

**4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rekjanleiki

Til að auka rekjanleika líffræðilegra lyfja skal skrá skilmerkilega heiti og lotunúmer lyfsins sem notað er.

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF‑blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Amsparity. Þar sem brotthvarf adalimumabs getur tekið allt að fjóra mánuði skal halda áfram eftirliti allt til enda þess tímabils.

Ekki ætti að hefja meðferð með Amsparity hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þar með taldar langvarandi eða staðbundnar sýkingar, fyrr en náðst hefur stjórn á sýkingunum. Hjá sjúklingum sem útsettir hafa verið fyrir berklum og sjúklingum sem hafa ferðast á svæðum þar sem mikil hætta er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Amsparity áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Amsparity stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Amsparity og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Amsparity handa sjúklingum með sögu um endurtekna sýkingu eða undirliggjandi ástand sem gerir þá móttækilegri fyrir sýkingum, þ.m.t. sjúklingum sem samhliða nota ónæmisbælandi lyf.

*Alvarlegar sýkingar*

Alvarlegar sýkingar, þar á meðal blóðsýking af völdum baktería, mycobaktería, ífarandi sveppa, sníkjudýra, veiru eða aðrar tækifærissýkingar til dæmis af völdum listeria, legionella og pneumocystis hafa sést hjá sjúklingum sem fá adalimumab.

Í klínískum rannsóknum hafa sést aðrar alvarlegar sýkingar þar á meðal lungnabólga, nýrna- og skjóðubólga, sýkingarliðbólga (septic arthritis) og blóðeitrun (septicaemia). Greint hefur verið frá sjúkrahúsvistun eða dauðsföllum í tengslum við sýkingar.

*Berklar*

Greint hefur verið frá berklum, bæði endurvakningu berkla og nýjum tilvikum, hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Amsparity hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt læknisfræðilegt mat á sögu sjúklings um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við einstaklinga með virka berkla og sögu um og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf (þ.e. berklahúðpróf og röntgenmyndtaka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklingsins. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með Amsparity (sjá kafla 4.3).

Í öllum tilfellum sem tilgreind eru hér fyrir neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð.

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal ráðfæra sig við sérfræðing á því sviði.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Amsparity er hafin.

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Amsparity hjá sjúklingum með nokkra eða verulega áhættuþætti fyrir berklum, þrátt fyrir neikvætt berklapróf og hjá sjúklingum með sögu um dulda eða virka berkla og ekki er hægt að staðfesta að fullnægjandi meðferð liggi fyrir.

Þrátt fyrir fyrirbyggjandi berklameðferð hafa tilvik endurvakningar berkla komið fram hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafa aftur fengið berkla meðan á meðferð með adalimumabi stóð.

Benda skal sjúklingum á að leita til læknis ef einkenni sem benda til berklasýkingar (t.d. þrálátur hósti, vöðvarýrnun/þyngdartap, hitavella, deyfð) koma fram í eða eftir meðferð með Amsparity.

*Aðrar tækifærissýkingar*

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá adalimumab. Þessar sýkingar hafa ekki alltaf verið greindar hjá sjúklingum sem taka TNF‑blokka og því hefur dregist að veita viðeigandi meðferð sem hefur stundum endað með dauðsföllum.

Hjá sjúklingum sem fá merki um eða einkenni eins og hita, lasleika, þyngdartap, svita, hósta, mæði og/eða íferðir í lungu eða önnur alvarleg veikindi með eða án losts má búast við að um ífarandi sveppasýkingu geti verið að ræða og notkun Amsparity skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

Endurvirkjun lifrarbólgu B

Endurvirkjun lifrarbólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá TNF-blokka, þ.m.t. adalimumab, sem eru langvinnir berar veirunnar (þ.e. jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)). Sum tilvik hafa verið banvæn. Áður en meðferð með Amsparity hefst á að prófa sjúklinga með tilliti til HBV sýkingar. Fyrir sjúklinga sem greinast jákvæðir fyrir lifrarbólgu B er mælt með því að leita ráðlegginga læknis sem er sérfræðingur í meðhöndlun lifrarbólgu B.

Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með Amsparity, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir nægilega miklar upplýsingar um sjúklinga sem eru HBV berar, sem fá meðferð með veirulyfjum, samhliða meðferð með TNF‑blokkum, til að hindra endurvirkjun HBV. Eigi endurvirkjun HBV sér stað skal hætta meðferð með Amsparity og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF‑blokkar, að adalimumabi meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi, m.a. heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu og útlægan afmýlingarsjúkdóm, m.a. Guillain‑Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Amsparity handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í mið- eða úttaugakerfi; íhuga ætti að hætta notkun Amsparity ef einhver af þessum sjúkdómum kemur í ljós. Tengsl eru þekkt á milli miðlægrar æðahjúpsbólgu og afmýlingarraskana. Leggja skal taugafræðilegt mat á sjúklinga með miðlæga æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar, áður en meðferð með Amsparity er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að meta hvort undirliggjandi eða nýjar afmýlingarraskanir eru til staðar.

Ofnæmi

Alvarleg ofnæmisviðbrögð í tengslum við notkun adalimumabs voru mjög sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Ofnæmisviðbrögð sem tengdust adalimumabi og voru ekki alvarleg voru sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar adalimumabs. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal stöðva notkun Amsparity tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

Í rannsókn hjá 64 sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi komu ekki fram neinar vísbendingar um bælingu síðkomins ónæmissvars, lækkun á þéttni immúnóglóbulína eða breytingar á fjölda virkjaðra T‑, B‑ og NK‑frumna, einkjörnunga/átfrumna og daufkyrninga.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF‑blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eitilæxla, meðal sjúklinga sem fá TNF‑blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Þetta er hins vegar mjög sjaldgæft. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum á meðferð með TNF‑blokkum. Aukin undirliggjandi hætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF‑blokka.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF‑blokkum (meðferð hefst við ≤ 18 ára aldur), þar með töldu adalimumabi eftir markaðssetningu lyfsins. Í um það bil helmingi tilvikanna var um að ræða eitilæxli. Í hinum tilvikunum sem greint var frá var um að ræða ýmis konar mismunandi illkynja sjúkdóma, þar með talið mjög sjaldgæfa illkynja sjúkdóma sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum á meðferð með TNF‑blokkum.

Eftir markaðssetningu hafa mjög sjaldgæf tilfelli T‑frumueitilæxla í lifur og milta sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T‑frumuæxla hefur mjög illvígan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T‑frumueitilæxla í lifur og milta með adalimumabi hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6‑mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu af samhliða notkun azathioprins eða 6‑mercaptopurins og adalimumabs. Ekki er hægt að útiloka þróun T‑frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Amsparity (sjá kafla 4.8).

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir þar sem teknir hafa verið inn sjúklingar með sögu um illkynja sjúkdóm eða þar sem meðferð með adalimumabi hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með adalimumabi hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Amsparity stendur m.t.t. húðkrabbameins sem er ekki sortuæxli, sérstaklega sjúklinga með sögu um víðtæka ónæmisbælandi meðferð og sórasjúklinga sem hafa fengið meðferð með PUVA. Einnig hefur verið greint frá sortuæxli og merkelfrumukrabbameini hjá sjúklingum á meðferð með TNF‑blokkum þ.m.t. adalimumabi (sjá kafla 4.8).

Í klínískri rannsókn þar sem lagt var mat á notkun annars TNF‑blokka, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan langvinnan teppulungnasjúkdóm (COPD), var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum og á höfuð- og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu reykt mikið. Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF‑blokka handa sjúklingum með COPD, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

Með núverandi gögnum er ekki vitað hvort meðferð með adalimumabi hafi áhrif á hættuna á misvexti eða ristilskrabbameini. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu sem eru í aukinni hættu á að fá misvöxt eða ristilskrabbamein (t.d. sjúklingar með langvarandi sáraristilbólgu eða frumkomna herslis gallvegabólgu (PSC)), eða sem hafa sögu um misvöxt eða krabbamein í ristli ætti að skima fyrir misvexti með reglulegu millibili fyrir meðferð og á meðan sjúkdómurinn er til staðar. Þetta mat skal fela í sér ristilsspeglun og vefjasýnatöku í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

Áhrif á blóðmynd

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, í tengslum við TNF‑blokka. Greint hefur verið frá tilvikum um aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. klínískt marktækri frumufæð (t.d. blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð) í tengslum við adalimumab. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita tafarlaust til læknis fái þeir einkenni sem benda til blóðmeina (blood dyscrasias) (t.d. þrálátur hiti, marblettir, blæðingar, fölvi) á meðan þeir eru í meðferð með Amsparity. Íhuga skal að hætta meðferð með Amsparity hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23‑gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þrígildu veirubóluefni gegn inflúensu sást í rannsókn hjá 226 fullorðnum sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi eða lyfleysu. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um smit af völdum lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Mælt er með því að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumabi er hafin.

Sjúklinga í meðferð með adalimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefnum. Ekki er ráðlagt að gefa börnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðustu inndælingu adalimumabs hjá móður á meðgöngu.

Hjartabilun

Í klínískri rannsókn með öðrum TNF‑blokka hefur komið fram versnun hjartabilunar og aukin dánartíðni vegna hjartabilunar. Einnig hefur verið greint frá versnun hjartabilunar hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Nota á Amsparity með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun Amsparity (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Amsparity hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

Sjálfsofnæmi

Meðferð með Amsparity getur leitt til myndunar sjálfsofnæmismótefna. Áhrif langvarandi meðferðar með adalimumabi á framgang sjálfsofnæmissjúkdóma er óþekkt. Fái sjúklingur einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus‑like syndrome) í kjölfar meðferðar með Amsparity og hjá honum mælast mótefni gegn tvístrengja DNA, skal ekki halda meðferð með Amsparity áfram (sjá kafla 4.8).

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF‑blokka

Alvarlegar sýkingar sáust í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF‑blokka, etanercepts, án nokkurs viðbótar klínísks ávinnings, samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana í tengslum við samhliða meðferð með etanercepti og anakinra, gætu svipaðar eiturverkanir einnig komið fram við samhliða notkun anakinra og annarra TNF‑blokka. Því er ekki mælt með samhliða notkun adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf adalimumabs og annarra sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja (t.d. anakinra og abatacept) og annarra TNF‑blokka er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum (sjá kafla 4.5).

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Hafa skal í huga langan helmingunartíma adalimumabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Sjúklingar sem þarfnast skurðaðgerðar á meðan þeir eru í meðferð með Amsparity skulu vera undir nánu eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Teppa í smágirni

Ef ekki kemur fram svörun við meðferð við Crohns sjúkdómi má vera að slíkt sé vísbending um örvefsþrengingar sem gæti þurft að fjarlægja með skurðaðgerð. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að adalimumab valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með adalimumabi og voru eldri en 65 ára (3,7%) var hærri en hjá sjúklingum yngri en 65 ára (1,5%). Sum þessara tilfella voru banvæn. Gæta skal sérstakrar varúðar varðandi hættu á sýkingum við meðhöndlun aldraðra.

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

*Pólýsorbat*

Lyfið inniheldur pólýsorbat 80. Amsparity 40 mg stungulyf, lausn inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í áfylltri sprautu og stökum skammti í áfylltum lyfjapenna, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorbat 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

*Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og sjúklingum með sóraliðbólgu sem fá adalimumab eitt og sér og hjá sjúklingum sem nota metotrexat samtímis. Þegar adalimumab var gefið samtímis metotrexati var mótefnamyndun minni samanborið við þegar Amsparity var notað eitt og sér. Notkun adalimumabs án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun Amsparity og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF‑blokka”).

Ekki er mælt með samhliða notkun Amsparity og abatacepts (sjá kafla 4.4 „Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF‑blokka”).

**4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Amsparity lýkur.

Meðganga

Upplýsingar sem safnað var með framsýnum hætti, um töluverðan fjölda (u.þ.b. 2.100) af meðgöngum sem útsettar voru fyrir adalimumabi og leiddu til fæðingar með þekktri útkomu, þ.m.t. fleiri en 1.500 útsettar á fyrsta þriðjungi, benda ekki til aukningar í tíðni vansköpunar hjá nýburum.

Í framskyggnri þýðisskráningu voru skráðar 257 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með adalimumabi á fyrsta þriðjungi meðgöngu að minnsta kosti og 120 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð með adalimumabi. Aðalendapunkturinn var algengi meiriháttar fæðingargalla við fæðingu. Tíðni meðgangna sem lauk með fæðingu a.m.k. eins lifandi ungbarns með meiriháttar fæðingargalla var 6/69 (8,7%) hjá konunum sem fengu meðferð með adalimumabi við iktsýki og 5/74 (6,8%) hjá konum með iktsýki sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,31; 95% CI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5%) hjá konum sem fengu meðferð með alalimumabi við Crohns sjúkdómi og 3/32 (9,4%) hjá konum með Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31‑4,16). Aðlagað líkindahlutfall (tekið tillit til mismunar í upphafi) var 1,10 (95% CI 0,45‑2,73) með samanlagðri iktsýki og Chrohns sjúkdómi. Enginn greinilegur munur var milli kvenna sem fengu meðferð með adalimumabi og sem fengu ekki meðferð hvað varðar aukaendapunktana sjálfkrafa fósturlát, minniháttar fæðingargallar, fyrirburðarfæðing, fæðingarstærð og alvarlegar eða tækifærissýkingar og hvorki var greint frá andvana fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

Engar vísbendingar um eiturverkanir á móður, fósturvísiseitrun eða fósturskemmdir komu fram í rannsókn á eiturverkunum á þroska, sem gerð var á öpum. Forklínískar upplýsingar um eiturverkanir adalimumabs á afkvæmi eru ekki fyrirliggjandi (sjá kafla 5.3).

Vegna hömlunar TNFα, getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura. Adalimumab skal einungis nota á meðgöngu ef greinileg þörf er á.

Adalimumab getur farið yfir fylgju og borist í sermi ungbarna mæðra, sem fá adalimumab á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Ekki er mælt með því að gefa ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðustu inndælingu adalimumabs hjá móður á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólk í mjög lágri þéttni með adalimumab til staðar í brjóstamjólk í þéttninni 0,1% til 1% af þéttni í sermi móður. Immunoglobulin G prótein sem gefin eru til inntöku gangast undir próteinsundrun í þörmum og hafa lélegt aðgengi. Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbarn á brjósti. Þess vegna má nota Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

**4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Adalimumab getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Svimi og sjóntruflanir geta komið fram eftir gjöf Amsparity (sjá kafla 4.8).

**4.8 Aukaverkanir**

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 60 mánuði eða lengur. Í rannsóknunum tóku þátt iktsýkisjúklingar með nýlegan eða langvarandi sjúkdóm, sjúklingar með sjálfvakta liðagigt hjá börnum (sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt), sem og sjúklingar með áslægan hryggbólgusjúkdóm (hryggikt og áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu), sóraliðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarrannsóknirnar náðu til 6.089 sjúklinga sem fengu adalimumab og 3.801 sjúklings sem fékk lyfleysu eða virkt samanburðarlyf á samanburðartímabilinu.

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 5,4% hjá samanburðarsjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru sýkingar (t.d. nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi og skútabólga), aukaverkanir á stungustað (hörundsroði, kláði, blæðing, verkur eða þroti), höfuðverkur og verkur í stoðkerfi.

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF‑hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini.

Einnig hefur verið greint frá banvænum og lífshættulegum sýkingum (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingum og berklum), endurvirkjun lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a.hvítblæði, eitilæxli og T‑frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á blóð, taugar og sjálfsnæmisviðbrögðum. Þar á meðal hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, mið- og útlægum afmýlingarkvilla, einnig hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og Stevens‑Johnson heilkenni.

Börn

Aukaverkanir voru almennt svipaðar hjá börnum og fullorðnum sjúklingum hvað varðar tíðni og tegund.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 7 hér á eftir: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til ≤ 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur verið innifalin. Stjarna (\*) er sýnd í dálkinum Líffæri ef frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.

**Tafla 7. Aukaverkanir**

| **Líffæri** | **Tíðni** | **Aukaverkun** |
| --- | --- | --- |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra\* | Mjög algengar | Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru) |
| Algengar | Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa),  sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar),  sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill),  sýkingar í eyra,  sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar),  sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum),  sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga),  sveppasýkingar,  liðsýkingar |
| Sjaldgæfar | Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)  tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og mycobacterium avium complex sýking),  bakteríusýkingar,  augnsýkingar,  sarpbólga1 |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)\* | Algengar | Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein),  góðkynja æxli |
| Sjaldgæfar | Eitilæxli\*\*,  æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli),  sortuæxli\*\* |
| Mjög sjaldgæfar | Hvítblæði1 |
| Tíðni ekki þekkt | T-frumueitilæxli í lifur og milta1,  merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð)1,  Kaposi-sarkmein |
| Blóð og eitlar\* | Mjög algengar | Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi),  blóðleysi |
| Algengar | Hvítfrumnafjölgun,  blóðflagnafæð |
| Sjaldgæfar | Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri |
| Mjög sjaldgæfar | Blóðfrumnafæð |
| Ónæmiskerfi\* | Algengar | Ofnæmi (hypersensitivity),  ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi) |
| Sjaldgæfar | Sarklíki1,  æðabólga |
| Mjög sjaldgæfar | Bráðaofnæmi1 |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar | Blóðfituhækkun |
| Algengar | Blóðkalíumlækkun,  blóðþvagsýruhækkun,  óeðlilegt natríum í blóði,  blóðkalsíumlækkun,  blóðsykurshækkun,  blóðfosfatskortur,  vessaþurrð |
| Geðræn vandamál | Algengar | Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi),  kvíði,  svefnleysi |
| Taugakerfi\* | Mjög algengar | Höfuðverkur |
| Algengar | Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun),  mígreni,  þrýstingur á taugarót |
| Sjaldgæfar | Heilablóðfall1,  skjálfti,  taugakvilli |
| Mjög sjaldgæfar | Heila- og mænusigg,  Afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaugarbólga,  Guillain-Barré heilkenni)1 |
| Augu | Algengar | Sjóntruflanir,  tárubólga,  hvarmabólga,  augnbólga |
| Sjaldgæfar | Tvísýni |
| Eyru og völundarhús | Algengar | Svimi |
| Sjaldgæfar | Heyrnarleysi,  suð fyrir eyrum |
| Hjarta\* | Algengar | Hraðsláttur |
| Sjaldgæfar | Hjartadrep1,  hjartsláttartruflun,  hjartabilun |
| Mjög sjaldgæfar | Hjartastopp |
| Æðar | Algengar | Háþrýstingur,  hitaroði í andliti og/eða á hálsi,  margúll |
| Sjaldgæfar | Ósæðargúll,  slagæðastífla,  segabláæðabólga |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti\* | Algengar | Astmi,  mæði,  hósti |
| Sjaldgæfar | Lungablóðrek1,  millivefslungnasjúkdómur,  langvinn lungnateppa,  lungnabólga (pneumonitis),  fleiðruvökvi1 |
| Mjög sjaldgæfar | Bandvefsmyndun í lungum1 |
| Meltingarfæri | Mjög algengar | Kviðverkir,  ógleði og uppköst |
| Algengar | Blæðingar frá meltingarvegi,  meltingartruflanir,  vélindabakflæði,  sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur) |
| Sjaldgæfar | Brisbólga,  kyngingartregða,  andlitsbjúgur |
| Mjög sjaldgæfar | Gatmyndun í þörmum1 |
| Lifur og gall\* | Mjög algengar | Aukning lifrarensíma |
| Sjaldgæfar | Gallblöðrubólga og gallsteinar,  fitulifur,  aukið bilirúbín |
| Mjög sjaldgæfar | Lifrarbólga  endurvirkjun lifrarbólgu B1  sjálfsnæmis lifrarbólga1 |
| Tíðni ekki þekkt | Lifrarbilun1 |
| Húð og undirhúð | Mjög algengar | Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot) |
| Algengar | Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)1,  ofsakláði,  marmyndun (þ.m.t. purpuri),  húðbólga (þ.m.t. exem),  brotnar neglur,  ofsviti,  hárlos1,  kláði |
| Sjaldgæfar | Nætursviti,  örmyndun |
| Mjög sjaldgæfar | Regnbogaroðasótt1,  Stevens‑Johnson heilkenni1,  ofnæmisbjúgur1,  æðabólga í húð1,  húðskæningur (lichenoid skin reaction)1 |
| Tíðni ekki þekkt | Versnun einkenna vöðvaþrota í húð1 |
| Stoðkerfi og bandvefur | Mjög algengar | Stoðkerfisverkir |
| Algengar | Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði) |
| Sjaldgæfar | Rákvöðvalýsa,  rauðir úlfar |
| Mjög sjaldgæfar | Heilkenni sem líkist rauðum úlfum1 |
| Nýru og þvagfæri | Algengar | Skert nýrnastarfsemi,  blóðmiga |
| Sjaldgæfar | Næturmiga |
| Æxlunarfæri og brjóst | Sjaldgæfar | Ristruflanir |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað\* | Mjög algengar | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðaþot á stungustað) |
| Algengar | Brjóstverkur,  bjúgur,  hiti1 |
| Sjaldgæfar | Bólga. |
| Rannsóknaniðurstöður\* | Algengar | Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT),  niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni),  hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði |
| Tíðni ekki þekkt | Þyngdaraukning2 |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar | Algengar | Skert sáragræðsla |
| \* frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.  \*\* þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir  1 þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu | | |

2. Meðalbreyting á líkamsþyngd frá upphafsgildi fyrir adalimumab var á bilinu frá 0,3 kg til 1,0 kg fyrir allar ábendingar fyrir fullorðna borið saman við (mínus) -0,4 kg til 0,4 kg fyrir lyfleysu yfir 4‑6 mánaða meðferðartímabil. Þyngdaraukning um 5‑6 kg hefur einnig sést í langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1‑2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Öryggi hjá sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu sem fengu meðferð vikulega með adalimumabi var í samræmi við þekkt öryggi adalimumabs.

Æðahjúpsbólga

Öryggi hjá sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem fengu meðferð með adalimumabi aðra hverja viku var í samræmi við þekkt öryggiadalimumabs.

Lýsing á völdum aukaverkunum

*Aukaverkanir á íkomustað*

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi, einkenni frá stungustað (roða og/eða kláða, blæðingu, verk eða þrota), samanborið við 7,2% þeirra sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Venjulega leiddu einkenni frá stungustað ekki til þess að hætta þyrfti notkun lyfsins.

*Sýkingar*

Í lykilsamanburðarrannsóknunum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota adalimumab eftir að sýkingin gekk til baka.

Tíðni alvarlegra sýkinga var 0,04 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 0,03 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf.

Í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum á adalimumabi hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidiodomyces, pneumocystis, candida, aspergillus og listeria). Flest berklatilfellanna komu fram innan átta mánaða eftir að meðferð hófst og vera má að þetta endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

*Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun*

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknum á adalimumabi við Crohns sjúkdómi hjá börnum sáust auk þess engir illkynja sjúkdómar hjá 192 sjúklingum með útsetningu í 498,1 sjúklingaár. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 77 börnum með útsetningu í 80,0 sjúklingaár meðan á rannsókn á adalimumabi stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 93 börnum við útsetningu sem var 65,3 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi, samanborið við hlutfallið 6,3 (3,4; 11,8) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá 3.444 samanburðarsjúklingum (miðgildi meðferðarlengdar var 4,0 mánuðir fyrir adalimumab og 3,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu samanburðarmeðferð). Hlutfall (95% öryggisbil) húðkrabbameina sem ekki voru sortuæxli, var 8,8 (6,0; 13,0) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0, (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

Þegar teknar voru saman upplýsingar úr samanburðarhlutum þessara rannsókna og opnum framlengdum rannsóknum sem enn standa yfir og er lokið þar sem miðgildi meðferðarlengdar er um það bil 3,3 ár, fjöldi sjúklinga er 6.427 og meðferðin nær yfir 26.439 sjúklingsár er hlutfall illkynja sjúkdóma, annarra en eitilæxla og húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli, um það bil 8,5 fyrir hver 1.000 sjúklingsár. Hlutfall húðkrabbameina annarra en sortuæxla, er um það bil 9,6 fyrir hver 1.000 sjúklingsár og hlutfall eitilæxla er um það bil 1,3 fyrir hver 1.000 sjúklingsár.

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma sem tilkynnt var um, um það bil 2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eitilæxli, eru um það bil 0,2 og 0,3 fyrir hver 1.000 meðferðarár, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilfellum T-eitilfrumuæxla í lifur og milta hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi (sjá kafla 4.4).

*Sjálfsmótefni*

Sermissýni sjúklinga voru rannsökuð með tilliti til sjálfsmótefna á ýmsum stigum rannsókna I-V hjá iktsýkisjúklingum. Í þessum rannsóknum greindust 11,9% sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og 8,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu eða virku samanburðarlyfi, sem voru í upphafi með neikvæðan títra andkjarnamótefna, með jákvæðan títra í viku 24. Tveir sjúklingar, af þeim 3.441 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu lupus-nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

*Lifur og gall*

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með iktsýki og sóraliðbólgu, sem stóðu yfir í 4 til 104 vikur, var aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 3,7% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,3% sjúklinga í viðmiðunarhópnum. Flest tilfelli ALAT aukningar urðu með samhliða notkun metotrexats. Engin aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum á aldrinum 2 til < 4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með Crohn's sjúkdóm og sáraristilbólgu sem stóðu yfir í 4 til 52 vikur var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 0,9% sjúklinga sem fengu adalimumab og 0,9% sjúklinga í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem mat verkun og öryggi á tvöföldum viðhaldsskammti ákvörðuðum eftir þyngd í kjölfar upphafsmeðferðar eftir þyngd staðið hafði í allt að 52 vikur var aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, en 4 þeirra fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð við grunnlínu.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með skellusóra, sem stóðu yfir í 12 til 24 vikur, varð aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 1,8% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Engin aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með skellusóra.

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtar 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2, þar á eftir 40 mg í hverri viku frá og með viku 4), hjá sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu, þar sem samanburður stóð yfir í 12 til 16 vikur, varð aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 0,3% sjúklinga sem fengu adalimumab og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtur 80 mg í viku 0 og þar á eftir 40 mg aðra hverja viku frá og með viku 1) hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu í allt að 80 vikur með miðgildi útsetningar 166,5 dagar og 105,0 dagar hjá sjúklingum á adalimumabi og sjúklingum í samanburðarhópi tilgreint í sömu röð, kom fram aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Í 3. stigs samanburðarrannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu (N = 93) sem mat verkun og öryggi 0,6 mg/kg viðhaldsskammts (að hámarki 40 mg) sem gefinn var aðra hverja viku (N = 31) og 0,6 mg/kg viðhaldsskammts (að hámarki 40 mg) sem gefinn var vikulega (N = 32) í kjölfar innleiðsluskammts sem ákvarðaður var eftir þyngd, annars vegar 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 (N = 63) og hins vegar 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 (N = 30), kom fram aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 1,1% sjúklinga (1/192).

Við allar ábendingarnar hjá sjúklingum með hækkun á ALAT í klínískum rannsóknum var hækkunin án einkenna og yfirleitt tímabundin og gekk til baka við áframhaldandi meðferð. Eftir markaðssetningu hefur þó einnig verið greint frá lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6‑mercaptopurin

Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum var tíðni aukaverkana sem tengjast illkynja og alvarlegum sýkingum hærri hjá þeim sem fengu samsetningu af adalimumabi og azathioprin/6‑mercaptopurin samanborið við þá sem fengu adalimumab eitt og sér.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Ofskömmtun**

Engar skammtaháðar eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Stærsti skammtur sem hefur verið metinn var endurtekin notkun 10 mg/kg í bláæð, sem er u.þ.b. 15 sinnum hærri en ráðlagður skammtur.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, TNF‑alfa tálmar (Tumour necrosis factor alpha). ATC flokkur: L04AB04.

Amsparity er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarmáti

Adalimumab binst sértækt við TNF og hlutleysir líffræðilega verkun TNF með því að hindra milliverkun þess við p55 og p75 TNF viðtaka á yfirborði frumna.

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM‑1, VCAM‑1 og ICAM‑1 þar sem IC50 er 0,1‑0,2 nM).

Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumabi sást hröð minnkun á gildum efna sem tengjast bráðafasa bólgu (C‑reactive prótein (CRP) og sökks (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) og cytokina í sermi (IL‑6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumabs kom einnig fram lækkun gilda matrixmetalloproteinasa (MMP‑1 og MMP‑3) í sermi, sem valda vefjabreytingum sem leiða til brjóskeyðingar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

Hröð minnkun á CRP gildum sást einnig hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt, sjúklingum með Crohns sjúkdóm sáraristilbólgu og graftarmyndandi svitakirtlabólgu eftir meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNFα. Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

*Iktsýki*

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumabs voru metin í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði.

Í RA rannsókn I var 271 sjúklingur, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaður. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í 26 vikur voru gefin 20 eða 40 mg af adalimumabi með inndælingu undir húð aðra hverja viku og lyfleysa hina vikuna eða í hverri viku; lyfleysa var gefin í hverri viku í jafn langan tíma. Engin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf voru leyfð.

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumabi á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 viknanna tóku 457 sjúklingar þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumabi/metotrexati aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að sleppa notkun annarra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða halda áfram fyrri meðferð við iktsýki með því skilyrði að meðferðin væri stöðug í að minnsta kosti 28 daga. Þessar meðferðir voru metotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eða gullsölt. Sjúklingunum var með slembivali skipt í hópa sem fengu 40 mg af adalimumabi eða lyfleysu aðra hverja viku í 24 vikur.

Í RA rannsókn V var lagt mat á 799 fullorðna sjúklinga með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki á byrjunarstigi (að meðaltali hafði sjúkdómurinn varað skemur en í 9 mánuði), sem ekki höfðu fengið metotrexat. Í rannsókninni var lagt mat á verkun samsettrar meðferðar með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku/ásamt metotrexati, adalimumabi 40 mg eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versnunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu 104 vikunum var lokið voru 497 sjúklingar skráðir í opna framhaldsrannsókn þar sem 40 mg af adalimumabi voru gefin aðra hvora viku í allt að 10 ár.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsóknar IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur.

*ACR svörun*

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 var í samræmi milli RA rannsókna I, II og III. Niðurstöður fyrir 40 mg aðra hverja viku eru teknar saman í töflu 8.

**Tafla 8. ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (hlutfall sjúklinga)**

| **Svörun** | **RA rannsókn Ia\*\*** | | **RA rannsókn IIa\*\*** | | **RA rannsókn IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lyfleysa/MTXc**  **n=60** | **Adalimumabb/MTXc**  **n=63** | **Lyfleysa**  **n=110** | **Adalimumabb**  **n=113** | **Lyfleysa/MTXc**  **n=200** | **Adalimumabb/MTXc**  **n=207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mánuðir | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 mánuðir | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |
| a RA rannsókn I í 24. viku, RA rannsókn II í 26. viku, og RA rannsókn III í 24. og 52. viku.  b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.  c MTX = metotrexat.  \*\* p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu. | | | | | | |

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat læknis og sjúklings á virkni sjúkdómsins og verkjum, fötlunarstuðull (disability index, HAQ) og CPR (mg/dl) gildi) betri í 24. eða 26. viku samanborið við lyfleysu. Í RA rannsókn III hélst bati áfram út viku 52.

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 114 sjúklingar áfram með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 5 ár. 86 af þessum sjúklingum (75,4%) sýndu ACR 20 svörun, 72 af þessum sjúklingum (63,2%) sýndu ACR 50 svörun og 41 af þessum sjúklingum (36%) sýndu ACR 70 svörun. Af 207 sjúklingum, hélt 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. 64 af þessum sjúklingum (79,0%) sýndu ACR 20 svörun, 56 af þessum sjúklingum (69,1%) sýndu ACR 50 svörun og 43 af þessum sjúklingum (53,1%) sýndu ACR 70 svörun.

Í RA rannsókn IV var ACR 20 svörun sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi auk hefðbundinnar meðferðar, tölfræðilega marktækt betri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar (p < 0,001).

Í RA rannsóknum I-IV náðu sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi tölfræðilega marktækt betri ACR 20 og 50 svörun samanborið við lyfleysu, sem kom fram þegar á fyrstu til annarri viku eftir að meðferð var hafin.

Í RA rannsókn V hjá sjúklingum með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu fengið metotrexat, hafði samsett meðferð með adalimumabi og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og adalimumab eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

**Tafla 9. ACR svörun í RA rannsókn V (hlutfall sjúklinga)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Svörun** | **Metotrexat**  **n=257** | **Adalimumab**  **n=274** | **Adalimumab/**  **metotrexat**  **n=268** | **p‑gildia** | **p‑gildib** | **p‑gildi** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Vika 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Vika 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| Vika 52 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Vika 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-‑Whitney U prófi.  b p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann‑Whitney U prófi.  c. p‑gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann‑-Whitney U prófi. | | | | | | |

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var ACR svörunarhlutfalli viðhaldið samkvæmt eftirfylgni í allt að 10 ár. Af 542 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. Á meðal þeirra náðu 154 sjúklingar (90,6%) ACR 20 svörun, 127 sjúklingar (74,7%) náðu ACR 50 svörun og 102 sjúklingar (60%) náðu ACR 70 svörun.

Í viku 52 höfðu 42,9% sjúklinga sem fengu samsetta adalimumab/metotrexat meðferð náð klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p < 0,001) og adalimumab eitt sér (p < 0,001) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð (p=0,447). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, lauk 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

*Svörun samkvæmt myndgreiningu*

Í RA rannsókn III, þar sem sjúklingar sem fengu adalimumab höfðu að meðaltali verið með iktsýki í um það bil 11 ár, voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori og þáttum þess (change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components), úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score (JSN)). Eftir 6 og 12 mánuði sást marktækt minni versnun sjúkdómsins, staðfest með myndgreiningu, hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 10).

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metinn með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 48 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni. Eftir 10 ár voru 79 af 207 sjúklingum sem í upphafi fengu meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metnir með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 40 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni.

**Tafla 10. Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa/MTXa** | **Adalimumab/MTX 40 mg aðra hverja viku** | **Lyfleysa/MTX-adalimumab/MTX (95% öryggisbilb)** | **p-gildi** |
| Heildar Sharp skor | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001c |
| Úrátustig | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| JSNd skor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |
| a metotrexat  b. 95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.  c Á grundvelli raðgreiningar.  d Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score). | | | | |

Í RA rannsókn V voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori (sjá töflu 11).

**Tafla 11. Meðaltalsgildi breytinga eftir 52 vikur í RA rannsókn V, samkvæmt myndgreiningu**

|  | **Metotrexat**  **n=257**  **(95% öryggisbil)** | **Adalimumab**  **n=274**  **(95% öryggisbil)** | **Adalimumab/metotrexat**  **n=268**  **(95% öryggisbil)** | **p-gildia** | **p-gildib** | **p-gildic** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Heildar Sharp skor | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Úrátustig | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| JSN skor | 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-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  b p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.  c p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi. | | | | | | |

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu adalimumab/metotrexat meðferðina (63,8% og 61,2%, tilgreint í sömu röð) en fyrir meðferð með metotrexati einu sér (37,4% og 33,5%, tilgreint í sömu röð, p < 0,001) og meðferð með adalimumabi einu sér (50,7%, p < 0,002 og 44,5%, p < 0,001, tilgreint í sömu röð).

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var meðalbreyting frá upphafsgildi að ári 10 í aðlöguðu heildar Sharp skori 10,8, 9,2 og 3,9 hjá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað til að fá metotrexat eitt og sér, adalimumab eitt og sér og adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, tilgreint í sömu röð. Samsvarandi hlutfall sjúklinga með enga versnun samkvæmt myndgreiningu var 31,3%, 23,7% og 36,7%, tilgreint í sömu röð.

*Lífsgæði og starfsvirkni*

Heilsutengd lífsgæði og starfsvirkni voru metin með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum, en þetta var á fyrirfram skilgreindur fyrsti endapunktur RA rannsóknar III, í viku 52. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum styðja þessar niðurstöður með tölfræðilega marktæku PCS skori (physical component summary scores) ásamt tölfræðilega marktæku sársauka- og lífsþróttarskori (pain and vitality domain scores) fyrir 40 mg aðra hverja viku. Tölfræðilega marktækt minni þreyta, mæld með FACIT-skori (functional assessment of chronic illness therapy), kom fram í þeim þremur rannsóknum þar sem þetta var metið (RA rannsóknir I, III og IV).

Í RA rannsókn III hélst ávinningur hjá flestum sjúklingum hvað varðar starfsvirkni og við áframhaldandi meðferð viðhélst ávinningur út viku 520 (120 mánuðir) í opnu meðferðinni. Ávinningur hvað varðar lífsgæði var metinn allt til viku 156 (36 mánuðir) og ávinningurinn hélst allan þann tíma.

Í RA rannsókn V sást meiri ávinningur (p < 0,001) eftir 52 vikur hvað varðar HAQ fötlunarstuðul og líkamlega þáttinn í SF 36, þegar um var að ræða samsetta adalimumab/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér og adalimumabi einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

*Áslægur hryggbólgusjúkdómur*

*Hryggikt*

Lagt var mat á adalimumab 40 mg aðra hverja viku hjá 393 sjúklingum í tveimur slembuðum, 24 vikna tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá sjúklingum með virka hryggikt (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,3 hjá öllum hópum) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel. Sjötíu og níu (20,1%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 37 (9,4%) sjúklingar fengu meðferð með sykursterum. Á eftir blindaða tímabilinu kom opið tímabil þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, í allt að 28 vikur til viðbótar. Þeir (n=215, 54,7%) sem ekki náðu ASAS 20 í vikum 12, 16 eða 20 fóru beint yfir í opna rannsókn (early escape) og fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, auk þess sem svo var litið á í tvíblindu tölfræðigreiningunni að þeir hefðu ekki svarað meðferðinni.

Í stærri AS rannsókninni I, sem 315 sjúklingar tóku þátt í, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar einkenni hryggiktar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi, samanborið við lyfleysu. Marktæk svörun kom fyrst fram í viku 2 og hélst út viku 24 (sjá töflu 12).

**Tafla 12. Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri hryggiktarrannsókn - Rannsókn I**

**Minnkun einkenna**

| **Svörun** | **Lyfleysa**  **N=107** | **Adalimumab**  **N=208** |
| --- | --- | --- |
| ASASa 20 |  |  |
| Vika 2 | 16% | 42%\*\*\* |
| Vika 12 | 21% | 58%\*\*\* |
| Vika 24 | 19% | 51%\*\*\* |
| ASAS 50 |  |  |
| Vika 2 | 3% | 16%\*\*\* |
| Vika 12 | 10% | 38%\*\*\* |
| Vika 24 | 11% | 35%\*\*\* |
| ASAS 70 |  |  |
| Vika 2 | 0% | 7%\*\* |
| Vika 12 | 5% | 23%\*\*\* |
| Vika 24 | 8% | 24%\*\*\* |
| BASDAIb 50 |  |  |
| Vika 2 | 4% | 20%\*\*\* |
| Vika 12 | 16% | 45%\*\*\* |
| Vika 24 | 15% | 42%\*\*\* |
| \*\*\*, \*\* Tölfræðilega marktækt við p < 0,001, < 0,01 fyrir allan samanburð adalimumabs við lyfleysu í vikum 2, 12 og 24.  a Mat á hryggikt  b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index | | |

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi kom fram marktækt meiri bati í viku 12, sem hélst út viku 24, bæði hvað varðar SF36 og ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Svipuð tilhneiging (ekki alltaf tölfræðilega marktæk) sást í minni AS rannsókninni II, sem var slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 82 sjúklingar með virka hryggikt.

*Áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu (nr‑axSpA). Í rannsókn nr‑axSpA I voru sjúklingar með virkan nr‑axSpA metnir. Rannsókn nr-axSpA II var rannsókn þar sem meðferð var síðan hætt (withdrawal study) hjá sjúklingum með virkan nr-axSpA sem náðu sjúkdómshléi í opinni meðferð með adalimumabi.

Rannsókn nr-axSpA I

Í rannsókn nr-axSpA I var lagt var mat á adalimumab 40 mg aðra hverja viku hjá 185 sjúklingum í slembaðri, 12 vikna tvíblindri, samanburðarannsókn með lyfleysu, hjá sjúklingum með virkan nr‑axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,4 hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 6,5 hjá þeim sem fengu lyfleysu), sem höfðu ekki svarað nægilega vel eða þolað ≥ 1 bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða þegar frábending var fyrir notkun bólgueyðandi gigtarlyfja.

Þrjátíu og þrír (18%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 146 (79%) sjúklingar voru á bólgueyðandi gigtarlyfi við upphaf rannsóknarinnar. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins var opið tímabil, þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg undir húð, aðra hverja viku, í 144 vikur til viðbótar. Niðurstöður í viku 12 sýndu tölfræðilega marktækan bata með tilliti til einkenna virks nr-axSpA hjá sjúklingum sem fengu adalimumab samanborið við lyfleysu (tafla 13).

**Tafla 13. Verkunarsvörun í lyfleysustrýrðri rannsókn nr-axSpA I**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tvíblind rannsókn**  **Svörun í viku 12** | **Lyfleysa**  **N=94** | **Adalimumab**  **N=91** |
| ASASa 40 | 15% | 36%\*\*\* |
| ASAS 20 | 31% | 52%\*\* |
| ASAS 5/6 | 6% | 31%\*\*\* |
| ASAS sjúkdómshlé að hluta til | 5% | 16%\* |
| BASDAIb 50 | 15% | 35%\*\* |
| ASDASc,d,e | -0,3 | -1.0\*\*\* |
| ASDAS óvirkur sjúkdómur | 4% | 24%\*\*\* |
| hs‑CRPd,f,g | -0,3 | -4,7\*\*\* |
| SPARCCh segulómun fyrir bæði spjald-og mjaðmarbeinsliðd,i | -0,6 | -3.2\*\* |
| SPARCC segulómun fyrir hryggd,j | -0,2 | -1.8\*\* |
| a Assessments in SpondyloArthritis international Society  b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  d meðaltalsbreyting frá upphafsgildi  e n=91 lyfleysa og n=87 adalimumab  f high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)  g n=73 lyfleysa og n=70 adalimumab  h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada  i n=84 lyfleysa og adalimumab  j n=82 lyfleysa og n=85 adalimumab  \*\*\*, \*\*, \* Tölfræðilega marktækt við p < 0,001, < 0,01 og < 0,05 fyrir allan samanburð á adalimumabi og lyfleysu. | | |

Í opinni framhaldsrannsókn hélst bati á einkennum við meðferð með adalimumab út viku 156.

Hömlun bólgu

Marktækur bati á einkennum bólgu hélst hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi mælt með hs‑CRP og segulómun fyrir bæði spjald-og mjaðmarbeinslið í viku 156 og hrygginn út viku 104.

Lífsgæði og starfsvirkni

Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni voru metin með HAQ‑S og SF‑36. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom í ljós á heildarskori með adalimumabi, samkvæmt HAQ‑S og SF‑36 Physical Component Score (PCS) frá upphafi rannsóknarinnar til viku 12, samanborið við lyfleysu. Bati á heilsutengdum lífsgæðum og starfsvirkni hélst meðan á opnu framhaldsrannsókninni stóð framyfir viku 156

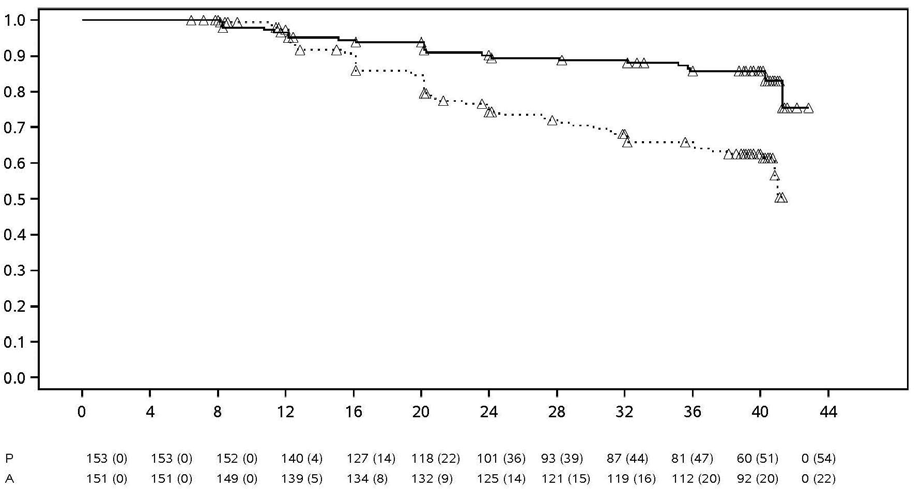
Rannsókn nr-axSpA II

673 sjúklingar með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [BASDAI] að meðaltali 7,0) sem höfðu ófullnægjandi svörun við ≥ 2 bólgueyðandi gigtarlyfjum, eða óþol eða með frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum tóku þátt í opna tímabili rannsóknar nr-axSpA II þar sem þeir fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku í 28 vikur.

Sjúklingarnir voru einnig með áþreifanlegar vísbendingar um bólgu í spjaldlið eða hrygg við segulómun eða hækkað hs-CRP. Sjúklingar sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í a.m.k 12 vikur (N=305) (ASDAS < 1,3 í vikum 16, 20, 24 og 28) á opna tímabilinu var síðan slembiraðað og fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku (N=152) eða lyfleysu (N=153) í aðrar 40 vikur á tvíblinda, lyfleysustýrða tímabilinu (heildartími rannsóknar 68 vikur). Þátttakendur sem sjúkdómur blossaði upp hjá á tvíblinda tímabilinu máttu fá adalimumab 40 mg björgunarmeðferð aðra hverja viku í a.m.k. 12 vikur.

Aðalendapunktur verkunar var sá hluti sjúklinga sem sjúkdómur hafði aldrei blossað upp hjá á 68 vikum rannsóknarinnar. Það að sjúkdómur blossi upp var skilgreint sem ASDAS ≥ 2,1 við tvær heimsóknir í röð með fjögurra vikna millibili. Hjá hlutfallslega fleiri sjúklingum á adalimumabi blossaði sjúkdómurinn ekki upp á tvíblinda tímabilinu borið saman við þá sem fengu lyfleysu (70,4% á móti 47,1%; p < 0,001) (mynd 1).

**Mynd 1. Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma þar til sjúkdómur blossar upp í rannsókn nr‑axSpa II**



**LÍKUR Á AÐ SJÚKDÓMUR BLOSSI EKKI UPP**

**1,0**

**0,9**

**0,8**

**0,7**

**0,6**

**0,5**

**0,4**

**0,3**

**0,2**

**0,1**

**0,0**

**TÍMI (VIKUR)**

Meðferð Lyfleysa Adalimumab ∆ Mæling takmörkuð (censored)

Athugið: P = Lyfleysa (fjöldi í hættu (sjúkdómur blossar upp)); A = Adalimumab (fjöldi í hættu (sjúkdómur blossar upp).

Af þeim 68 sjúklingum þar sem sjúkómur blossaði upp hjá og voru í hóp þar sem meðferð var hætt, luku 65 12 vikna björgunarmeðferð með adalimumabi, þar af náðu 37 (56,9%) aftur sjúkdómshléi (ASDAS < 1,3) 12 vikum eftir að opna meðferðin var hafin á ný.

Í viku 68 sýndu sjúklingar sem fengu samfellda meðferð með adalimumabi tölfræðilega marktækt meiri bata m.t.t. einkenna virks nr-axSpA borið saman við sjúklinga í hópnum þar sem meðferð var hætt á tvíblinda tímabili rannsóknarinnar (tafla 14).

**Tafla 14. Verkunarsvörun á lyfleysustýrðu tímabili í rannsókn nr-axSpA II**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tvíblind rannsókn**  **Svörun í viku 68** | **Lyfleysa**  **N= 153** | **Adalimumab**  **N=152** |
| ASASa,b 20 | 47,1% | 70,4%\*\*\* |
| ASASa,b 40 | 45,8% | 65,8%\*\*\* |
| ASASa sjúkdómshlé að hluta til | 26,8% | 42,1%\*\* |
| ASDASc óvirkur sjúkdómur | 33,3% | 57,2%\*\*\* |
| Sjúkdómur blossar upp að hluta tild | 64,1% | 40,8%\*\*\* |
| a Assessments in SpondyloArthritis international Society  b Upphafsgildi er skilgreint sem upphafsgildi á opnu tímabili þegar sjúklingar voru með virkan sjúkdóm.  c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  d Sjúkdómur blossar upp að hluta til er skilgreint sem ASDAS ≥ 1,3 en < 2,1 við 2 heimsóknir í röð.  \*\*\*, \*\* Tölfræðilega marktækt við p < 0,001 og < 0,01, í sömu röð, fyrir allan samanburð á adalimumabi og lyfleysu | | |

*Sóraliðbólga*

Notkun adalimumab 40 mg aðra hverja viku var rannsökuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sóraliðbólgu, í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu, þ.e. PsA rannsóknum I og II. Í PsA rannsókn I, sem stóð yfir í 24 vikur, fengu meðferð 313 fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu svarað nægilega vel meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum og um það bil 50% þeirra notuðu metotrexat. Í PsA rannsókn II, sem stóð yfir í 12 vikur, fengu meðferð 100 sjúklingar sem ekki höfðu svarað nægilega vel meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Við lok beggja rannsókna tóku 383 sjúklingar þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem 40 mg af adalimumabi voru gefin aðra hverja viku.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir varðandi verkun adalimumabs hjá sjúklingum með hryggiktarlíka (ankylosing spondylitis-like) sóraliðbólgu, vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

**Tafla 15. ACR svörun í lyfleysustýrðum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðbólgu (Hlutfall sjúklinga)**

|  | **PsA rannsókn I** | | **PsA rannsókn II** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Svörun** | **Lyfleysa**  **N=162** | **Adalimumab**  **N=151** | **Lyfleysa**  **N=49** | **Adalimumab**  **N=51** |
| ACR 20 |  |  |  |  |
| Vika 12 | 14% | 58%\*\*\* | 16% | 39%\* |
| Vika 24 | 15% | 57%\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 50 |  |  |  |  |
| Vika 12 | 4% | 36%\*\*\* | 2% | 25%\*\*\* |
| Vika 24 | 6% | 39%\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 70 |  |  |  |  |
| Vika 12 | 1% | 20%\*\*\* | 0% | 14%\* |
| Vika 24 | 1% | 23%\*\*\* | N/A | N/A |
| \*\*\* p < 0,001 fyrir allan samanburð milli adalimumabs og lyfleysu  \* p < 0,05 fyrir allan samanburð milli adalimumabs og lyfleysu  N/A Á ekki við | | | | |

ACR svörun í PsA rannsókn I var svipuð hvort sem var með eða án samhliða meðferðar með metotrexati. ACR svörun hélt áfram í opnu framhaldsrannsókninni í allt að 136 vikur.

Svörun samkvæmt myndgreiningu var metin í rannsóknunum á sóraliðbólgu. Myndgreining var gerð á höndum, úlnliðum og fótum við upphaf og í viku 24 á meðan rannsóknin var tvíblind og sjúklingar fengu adalimumab eða lyfleysu og í viku 48 í opnu rannsókninni þegar allir sjúklingar fengu adalimumab. Notað var mTSS (modified Total Sharp Score) sem fól í sér fjær- og millikjúkuliði (þ.e. ekki sama TSS og var notað fyrir iktsýki).

Meðferð með adalimumabi hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlima samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal ± staðalfrávik), 0,8 ± 2,5 í hópnum sem fékk lyfleysu (í viku 24) samanborið við 0,0 ± 1,9; (p < 0,001) í hópnum sem fékk adalimumab (í viku 48).

Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi og sýndu ekki versnun við myndgreiningu frá upphafsgildi að viku 48 (n=102) sýndu 84% áfram enga versnun samkvæmt myndgreiningu í 144 vikna meðferð. Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi sýndu tölfræðilega marktæka framför í starfsvirkni metna með HAQ og bætt SF 36 (Short Form Health Survey), miðað við lyfleysu í viku 24. Bætt starfsvirkni hélt áfram meðan á opnu rannsókninni stóð að viku 136.

*Sóri*

Öryggi og verkun adalimumabs voru rannsökuð í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumabs voru einnig rannsökuð í slembaðri tvíblindri rannsókn (sóra rannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum.

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með PASI svörun ≥ 75 í 33. viku og upphaflega var með slembivali skipað í þann hóp sem fékk virka meðferð í meðferðarlotu A, var aftur með slembivali skipað í annars vegar hóp sem fékk 40 mg adalimumab aðra hverja viku og hins vegar hóp sem fékk lyfleysu í 19 vikur til viðbótar í meðferðarlotu C. Meðaltals PASI skor við upphaf rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 18,9 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (Physician’s Global Assessment (PGA var frá í meðallagi alvarlegt (53% sjúklinga) til alvarlegt (41%) og mjög alvarlegt (6%).

Í sórarannsókn II (CHAMPION) voru öryggi og verkun adalimumabs borin saman við metotrexat og lyfleysu hjá 271 sjúklingi. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 7,5 mg upphafsskammt af metotrexati og síðan skammtaaukningu fram að 12. viku að hámarki 25 mg eða 80 mg upphafsskammt af adalimumabi og síðan 40 mg aðra hverja viku (sem byrjað var að gefa viku eftir upphafsskammtinn) í 16 vikur. Engin gögn eru til sem sýna samanburð á adalimumabi og metotrexati lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá vægu (< 1% sjúklinga) til í meðallagi alvarlegt (48%) til alvarlegt (46%) til mjög alvarlegt (6%).

Sjúklingar sem tóku þátt í öllum 2. stigs og 3. stigs sórarannsóknum voru hæfir til að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem adalimumab var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

Í sórarannsóknum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 16 og 17).

**Tafla 16. Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur**

|  | **Lyfleysa**  **N=398**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg aðra hverja viku**  **N=814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: ekkert/lágmark | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).  b p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu | | |

**Tafla 17. Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa**  **N=53**  **n (%)** | **Metotrexat**  **N=110**  **n (%)** | **Adalimumab 40 mg aðra hverja viku**  **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 |
| PGA:  ekkert/lágmark | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a,b |

a p < 0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu

b  p < 0,001 adalimumab samanborið við metotrexat

c p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu

d p < 0,05 adalimumab samanborið við metotrexat

Í sórarannsókn I kom fram „missir fullnægjandi svörunar“ hjá 28% sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun og var að nýju skipt með slembivali yfir í lyfleysu í viku 33 en þetta hlutfall var 5% hjá þeim sem héldu áfram að nota adalimumab, p < 0,001 (PASI skor eftir viku 33 og í eða fyrir viku 52 sem leiddi til < 50 PASI svörunar samanborið við upphafsgildi og að minnsta kosti 6 stiga aukningar í PASI skori miðað við viku 33). Af þeim sjúklingum sem misstu fullnægjandi svörun eftir að hafa verið slembiraðað að nýju í lyfleysuhóp og sem síðan tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn voru 38% (25/66) og 55% (36/66) sjúklinga sem endurheimtu PASI 75 svörun eftir endurtekna meðferð í 12 vikur (fyrri hópur) og 24 vikur (seinni hópur).

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með adalimumabi í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með adalimumabi í opnu framhaldsrannsókninni. Hlutfall svörunar á PASI 75 var 74,7% og heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum var 59,0%, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur). Í greiningu, þar sem litið var svo á að allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni vegna aukaverkana eða skorts á verkun, eða sem fengu aukna skammta, hefðu ekki svarað meðferðinni, var tíðni svörunar á PASI 75 69,6% og heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum 55,7%, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur).

Samtals 347 sjúklingar, sem höfðu náð stöðugri svörun, tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn sem lagði mat á stöðvun meðferðar og endurmeðferð. Einkenni sóra komu smám saman aftur fram eftir að meðferð var hætt og var miðgildi tíma að bakslagi (versnun skv. heildarmati læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) í miðlungs slæmt eða verra) u.þ.b. 5 mánuðir. Enginn þessara sjúklinga upplifði bata eftir að meðferð var hætt. Samtals 76,5% (218/285) sjúklinga sem fóru í endurmeðferð fengu heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) „ekkert“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1% [123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8% [95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

Í viku 16 var samkvæmt mati með mælikvarða á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index) sýnt fram á marktækan árangur miðað við upphafsgildi samanborið við lyfleysu (rannsóknir I og II) og metotrexat (rannsókn II). Rannsókn I sýndi einnig fram á marktækan mun á líkamlegri og andlegri líðan skv. SF‑36 skori samanborið við lyfleysu.

Í opinni framhaldsrannsókn, hjá sjúklingum sem skammtar voru auknir hjá úr 40 mg aðra hverja viku í 40 mg vikulega vegna þess að PASI svörun var undir 50%, náðu 26,4% sjúklinga (92/349) PASI 75 svörun í viku 12 og 37,8% (132/349) í viku 24.

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 16 vikur. Í viku 16 reyndust tölfræðilega marktækt fleiri úr hópnum sem fékk adalimumab hafa náð PGA gildi sem „laus við“ eða „nánast laus við“ sóra á höndum og/eða fótum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (30,6% á móti 4,3%, talið í sömu röð [P = 0,014]).

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-F skori fyrir naglasóra (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 18). Adalimumab sýndi meðferðarávinning hjá sjúklingum með naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA ≥ 10% (60% sjúklinga) og BSA < 10% og ≥ 5% (40% sjúklinga)).

**Tafla 18. Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur**

| **Endapunktur** | **Vika 16**  **Samanburður við lyfleysu** | | **Vika 26**  **Samanburður við lyfleysu** | | **Vika 52**  **Opinn hluti rannsóknar** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lyfleysa**  **N=108** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=109** | **Lyfleysa**  **N=108** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=109** | **Adalimumab**  **40 mg aðra hverja viku**  **N=80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26.0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA‑F ekkert/í lágmarki og ≥ 2‑stiga ávinningur (%) | 2,9 | 29.7a | 6,9 | 48.9a | 61,3 |
| Hlutfallsleg breyting í heildarskori fyrir neglur; NAPSI (%) | -7,8 | -44.2a | -11,5 | -56.2a | -72,2 |
| a p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu | | | | | |

Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi sýndu tölfræðilega marktækan ávinning eftir 26 vikur samanborið við lyfleysu með mælikvarða á lífsgæðum einstaklinga með húðsjúkdóm (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þoldu ekki, máttu ekki fá eða fengu ekki fullnægjandi svörun við að minnsta kosti 3 mánaða reynslutíma með altækri sýklalyfjameðferð. Sjúklingarnir í HS‑I og HS‑II höfðu sjúkdóm af Hurley stigum II eða II með a.m.k. 3 graftarkýlum eða bólguhnúðum.

Í rannsókn HS‑I (PIONEER-I) var lagt mat á 307 sjúklinga með 2 meðferðarlotum. Í hluta A fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab í upphafsskammti 160 mg í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg vikulega frá og með viku 4 til viku 11. Samhliða notkun sýklalyfja var ekki leyfð meðan á rannsókninni stóð. Eftir 12 vikna meðferð var sjúklingunum sem fengið höfðu adalimumab í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (adalimumab 40 mg vikulega, adalimumab 40 mg aðra hverja viku eða lyfleysu frá viku 12 til viku 35). Sjúklingum, sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu í hluta A, var gefinn 40 mg skammtur af adalimumabi vikulega í hluta B.

Í rannsókn HSI‑I (PIONEER-II) var lagt mat á 326 sjúklinga með 2 meðferðarlotum. Í hluta A fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab í upphafsskammti 160 mg í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg vikulega frá og með viku 4 til viku 11. 19,3% sjúklinga höfðu haldið áfram, meðan á rannsókninni stóð, sýklalyfjameðferð til inntöku sem þeir höfðu verið á við upphaf rannsóknarinnar. Eftir 12 vikna meðferð var sjúklingunum sem fengið höfðu adalimumab í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (adalimumab 40 mg vikulega, adalimumab 40 mg aðra hverja viku eða lyfleysu frá viku 12 til viku 35). Sjúklingum, sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu í hluta A var gefin lyfleysa í hluta B.

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsóknum HS‑I og HS‑II voru hæfir til að fara í opna framhaldsrannsókn þar sem adalimumab 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sótthreinsandi lausn daglega.

*Klínísk svörun*

Fækkun meinsemda með bólgu og vörn gegn versnun graftarkýla og fistla sem láku voru metin með HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; a.m.k. 50% fækkun á heildarfjölda graftarkýla og bólguhnúða með engri aukningu á fjölda graftarkýla og engri aukningu á fjölda fistla sem láku miðað við upphaf). Minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu var metin með tölulegum kvarða með 11 stigum, hjá sjúklingum sem voru með upphafsskor 3 eða hærra þegar þeir komu inn í rannsóknina

Í viku 12 náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga á meðferð með adalimumabi HiSCR borið saman við lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt hærra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS‑II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 19). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

**Tafla 19. Verkun eftir 12 vikur, HS rannsóknir I og II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **HS rannsókn I** | | **HS rannsókn II** | |
| **Lyfleysa** | **Adalimumab 40 mg vikulega** | **Lyfleysa** | **Adalimumab 40 mg vikulega** |
| HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu)a | N = 154  40 (26,0%) | N = 153  64 (41,8%) \* | N = 163  45 (27,6%) | N = 163  96 (58,9%)\*\*\* |
| ≥ 30% minnkun á verk í húðb | 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, adalimumab borið saman við lyfleysu.  a Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.  b Hjá sjúklingum með upphafsskor ≥ 3 eða hærra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu, byggt á tölulegum  kvarða 0 ‑ 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér | | | | |

Meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega minnkaði marktækt hættuna á versnun graftarkýla og fistla sem láku. Um það bil tvöfalt hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fyrstu 12 vikurnar í rannsóknum HS‑I og HS‑II, borið saman við þá sem fengu adalimumab, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

Meiri bati frá upphafgildum sást í viku 12 borið saman við lyfleysu, í heilsutengdum lífsgæðum bundnum húðinni samkvæmt mælingu með DLQI (Dermatology Life Qualiy Index; rannsóknir HS‑I og HS‑II), í heildaránægju sjúklings með lyfjameðferðina samkvæmt mælingu með TSQM (Treatment Satisfaction Questonnaire – medication; rannsóknir HS‑I og HS‑II) og líkamlegri heilsu samkvæmt SF‑36 (physical component summary score; rannsókn HS‑I).

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með adalimumabi en hjá sjúklingum þar sem tíðni skammta var lækkuð í aðra hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 20).

**Tafla 20. Hlutfall sjúklingaa sem náði HiSCRb í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumabi í viku 12**

|  | **Lyfleysa**  **(meðferð hætt)**  **N = 73** | **Adalimumab 40 mg**  **aðra hverja viku**  **N = 70** | **Adalimumab 40 mg**  **vikulega**  **N = 70** |
| --- | --- | --- | --- |
| Vika 24 | 24 (32,9%) | 36 (51,4%) | 40 (57,1%) |
| Vika 36 | 22 (30,1%) | 28 (40,0%) | 39 (55,7%) |
| Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð.  b Sjúklingar sem uppfylltu sértæk skilmerki rannsóknaráætlunar um missi svörunar eða engan bata þurftu að hætta í rannsóknunum og voru taldir ekki svara meðferð. | | | |

HiSCR hlutfallið hjá sjúklingum sem voru að minnsta kosti með hlutasvörun í 12. viku og héldu áfram að fá adalimumab vikulega var 68,3% í viku 48 og 65,1% í viku 96. Við lengri meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega í 96 vikur kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi.

Meðal sjúklinga sem hættu á meðferð með adalimumabi í viku 12 í rannsóknum HS‑I og HS‑II varð HiSCR hlutfallið aftur, 12 vikum eftir að meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega var hafin að nýju, með svipuð gildi og áður en meðferð var hætt (56,0%).

*Crohns sjúkdómur*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin hjá yfir 1.500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 og ≤ 450), í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicylötum, barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfjum var leyfð og 80% sjúklinganna héldu áfram notkun að minnsta kosti eins þessara lyfja.

Lagt var mat á hvenær klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem CDAI < 150) náðist í tveimur rannsóknum, CD rannsókn I (CLASSIC I) og CD rannsókn II (GAIN). Í CD rannsókn I var 299 sjúklingum, sem ekki höfðu áður fengið TNF‑blokka, slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Lyfleysa í viku 0 og viku 2, adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2, 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, og 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2. Í CD rannsókn II var 325 sjúklingum, sem ekki svöruðu lengur meðferð með infliximabi eða þoldu ekki slíka meðferð, slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF‑blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

Í CD rannsókn III (CHARM) var lagt mat á hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð. Í CD rannsókn III fengu 854 sjúklingar 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, án blindunar. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

Hlutfall þeirra sem náðu sjúkdómshléi og hlutfall svörunar í CD rannsókn I og CD rannsókn II koma fram í töflu 21.

**Tafla 21. Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun (Hlutfall sjúklinga)**

|  | **CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab** | | | **CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa**  **N=74** | **Adalimumab**  **80/40 mg**  **N=75** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N=76** | **Lyfleysa**  **N=166** | **Adalimumab**  **160/80 mg**  **N=159** |
| Vika 4 |  |  |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 12% | 24% | 36%\* | 7% | 21%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 24% | 37% | 49%\*\* | 25% | 38%\*\* |
| Öll p‑gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

Svipuð hlutföll sjúkdómshlés komu fram í viku 8 hvað varðar 160/80 mg og 80/40 mg skammta við innleiðingu meðferðar og oftar var greint frá aukaverkunum í hópnum sem fékk 160/80 mg.

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF‑blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 22. Niðurstöður hvað varðar klínískt sjúkdómshlé voru til þess að gera lítið breytilegar, óháð fyrri meðferð með TNF‑blokka.

Sjúkdómstengd sjúkrahúsvist og skurðaðgerðir voru tölfræðilega marktækt færri með adalimumabi borið saman við lyfleysu í viku 56.

**Tafla 22. Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun(hlutfall sjúklinga)**

|  | **Lyfleysa** | **40 mg adalimumab**  **aðra hverja viku** | **40 mg adalimumab**  **vikulega** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vika 26** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 17% | 40%\* | 47%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 27% | 52%\* | 52%\* |
| Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 3% (2/66) | 19% (11/58)\*\* | 15% (11/74)\*\* |
| **Vika 56** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 12% | 36%\* | 41%\* |
| Klínísk svörun (CR‑100) | 17% | 41%\* | 48%\* |
| Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 5% (3/66) | 29% (17/58)\* | 20% (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum  \*\* p < 0,02 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum  a Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar | | | |

Af þeim sjúklingum sem ekki sýndu svörun í viku 4 höfðu 43% sjúklinga í viðhaldsmeðferð með adalimumabi svarað meðferðinni í viku 12 en 30% þeirra sem fengu viðhaldsmeðferð með lyfleysu. Þessar niðurstöður benda til þess að sumir sjúklingar sem ekki hafa svarað meðferð í viku 4 hafi hugsanlega ávinning af áframhaldandi viðhaldsmeðferð út viku 12. Meðferð lengur en í 12 vikur leiddi ekki til marktækt betri svörunar (sjá kafla 4.2).

117/276 sjúklingum úr CD rannsókn I og 272/777 sjúklingum úr CD rannsóknum II og III var fylgt eftir í a.m.k. 3 ár af opinni meðferð með adalimumabi. 88 og 189 sjúklingar, í sömu röð, héldu áfram að vera í sjúkdómshléi. Klínískri svörun (CR‑100) var viðhaldið hjá 102 og 233 sjúklingum í sömu röð.

*Lífsgæði*

Í CD rannsókn I og CD rannsókn II náðist tölfræðilega marktækur bati í viku 4 samkvæmt sjúkdómssértæku heildarskori IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), hjá sjúklingum sem fengu með slembivali adalimumab 80/40 mg eða 160/80 mg, samanborið við lyfleysu, og þessi bati var einnig til staðar í viku 26 og viku 56 í CD rannsókn III, hjá þeim sem fengu adalimumab, samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

*Sáraristilbólga*

Öryggi og verkun adalimumabs var rannsakað við margar skammtastærðir hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3) í slembuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Í UC-I, rannsókninni var 390 sjúklingum sem aldrei höfðu áður fengið meðferð með TNF-blokka, slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort lyfleysu í viku 0 og 2, 160 mg adalimumab í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 80 mg í viku 2 eða 80 mg adalimumab í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 40 mg í viku 2. Eftir viku 2 fengu sjúklingar í báðum adalimumab hópunum 40 mg aðra hverja viku. Klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem Mayo skor ≤ 2 með engu undirskori > 1) var metið í viku 8.

Í UC-II rannsókninni fengu 248 sjúklingar 160 mg af adalimumabi í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg aðra hverja viku eftir það og 246 sjúklingar fengu lyfleysu. Klínískar niðurstöður voru metnar m.t.t. innleiðingu sjúkdómshlés í viku 8 og viðhalds sjúkdómshlés í viku 52.

Sjúklingar sem fengu innleiðingu með 160/80 mg af adalimumabi náðu tölfræðilega marktækt oftar í prósentum, klínísku sjúkdómshléi borið saman við lyfleysu í UC-I rannsókninni (18% samanborið við 9% talið í sömu röð, p = 0,031) og í UC-II rannsókninni (17% samanborið við 9% talið í sömu röð, p = 0,019). Meðal þeirra sem fengu adalimumab og voru í sjúkdómshléi í viku 8 í UC-II rannsókninni voru 21/41 (51%) í sjúkdómshléi í viku 52.

Niðurstöður úr öllum hópum í UC-II rannsókninni eru sýndar í töflu 23.

**Tafla 23. Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC‑II rannsókninni (Hlutfall sjúklinga)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lyfleysa** | **Adalimumab 40 mg**  **aðra hverja viku** |
| **Vika 52** | **N=246** | **N=248** |
| Klínísk svörun | 18% | 30%\* |
| Klínískt sjúkdómshlé | 9% | 17%\* |
| Bati slímhúðar | 15% | 25%\* |
| Sjúkdómshlé án steranotkunar í ≥ 90 dagaa | 6% | 13%\* |
|  |  |  |
| **Vika 8 og 52** | **(N=140)** | **(N=150)** |
| Viðvarandi svörun | 12% | 24%\*\* |
| Viðvarandi sjúkdómshlé | 4% | 8%\* |
| Viðvarandi bati slímhúðar | 11% | 19%\* |

Klínískt sjúkdómshlé er Mayo skor ≤ 2 með engu undirskori > 1;

Klínísk svörun er minnkun um ≥ 3 stig og ≥ 30% frá upphafsgildi skv. Mayo skori auk lægra undirskors ≥ 1 sem metur blæðingu frá endaþarmi (RBS) eða algilt RBS 0 eða 1.

\* p < 0,05 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

\*\* p < 0,001 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

a Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar

Af þeim sjúklingum sem svöruðu í viku 8 sýndu 47% enn svörun í viku 52, 29% voru í sjúkdómshléi, 41% sýndu bata í slímhúð og 20% voru í sjúkdómshléi án steranotkunar í ≥ 90 daga.

Um það bil 40% sjúklinga í UC‑II rannsókninni höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF‑blokkanum infliximabi. Verkun adalimumabs hjá þessum sjúklingum var minni samanborið við sjúklingana sem aldrei höfðu áður verið meðhöndlaðir með TNF‑blokka. Meðal sjúklinganna sem höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF‑blokka, náðist sjúkdómshlé í viku 52 hjá 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 10% sjúklinga sem fengu adalimumab.

Sjúklingar úr rannsóknum UC‑I og UC‑II fengu val um að halda áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn (UC‑III). Eftir meðferð í 3 ár með adalimumabi voru 75% (301/402) enn í klínísku sjúkdómshléi samkvæmt Mayo hlutaskori.

*Tíðni sjúkrahúsinnlagna*

Tíðni sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkrahúsinnlaga var lægri í viku 52 í rannsóknum UC‑I og UC‑II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er var 0,18 sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,26 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn. Sambærilegar tölur fyrir UC tengdar sjúkrahúsinnlagnir voru 0,12 sjúkrahúsinnlagnir á hvert sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,22 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

*Lífsgæði*

Í rannsókn UCI‑I, leiddi meðferð með adalimumabi til breytinga til batnaðar samkvæmt sjúkdómssértæku heildarskori IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire).

*Æðahjúpsbólga*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin hjá fullorðnum sjúklingum með miðlæga, baklæga og útbreidda æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki var af völdum sýkingar, að undanskildum sjúklingum með einangraða fremri æðahjúpsbólgu, í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (UV I og II). Sjúklingar fengu lyfleysu eða adalimumabi sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliðoa stöðugir skammtar af einu ónæmistemprandi lyfi sem ekki var líffræðilegt voru leyfðir.

Rannsóknin UV I lagði mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (10 til 60 mg/dag af prednisóni til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt sem var 60 mg/dag af prednisóni við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með áætlun um lækkun skammta smám saman sem skylt var að fara eftir og notkun barkstera var að fullu hætt í viku 15.

Rannsóknin UV II lagði mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langvarandi meðferð með barksterum (10 til 35 mg/dag af prednisóni til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og notkun barkstera var að fullu hætt í viku 19.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknum var „tími fram að meðferðarbresti“. Skilgreining á meðferðarbresti var samsett niðurstaða úr nokkrum hlutum, byggð á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdum í sjónuæðum, frumustigun í fremra augnhólfi, stigun móðu á glerhlaupi og bestu leiðréttu sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Sjúklingar sem kláruðu rannsóknir UV I og UV II voru hæfir til að taka þátt í langtíma framlengdri rannsókn án samanburðar sem átti að taka 78 vikur. Sjúklingar fengu að halda áfram á rannsóknarlyfjunum eftir viku 78 þar til þeir höfðu aðgang að adalimumabi.

*Klínísk svörun*

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndu tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 24). Í báðum rannsóknunum komu áhrif adalimumabs á tíðni meðferðarbrests snemma fram og voru viðvarandi, miðað við lyfleysu (sjá mynd 2).

**Tafla 24. Tími fram að meðferðarbresti í rannsóknum UV I og UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Greining**  **Meðferð** | **N** | **Brestur**  **N (%)** | **Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti (mánuðir)** | **HRa** | **95% öryggisbil fyrir HRa** | ***P* gildib** |
| **Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I** | | | | | | |
| Frumgreining (ITT) | | | | | | |
| Lyfleysa | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II** | | | | | | |
| Frumgreining (ITT) | | | | | | |
| Lyfleysa | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða í eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talinn sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.  a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.  b Tvíhliða *P* gildi úr log rank prófi.  c NE = ekki hægt að meta. Tilvik kom fram hjá innan við helmingi þeirra sem voru í hættu. | | | | | | |

**Mynd 2: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6   
(Rannsókn UV I) eða viku 2 (Rannsókn UV II)**

**TÍÐNI MEÐFERÐARBRESTS (%)**



Rannsókn UV I

Adalimumab

Lyfleysa

Meðferð

**TÍMI (MÁNUÐIR)**



Rannsókn UV II

Adalimumab

Lyfleysa

Meðferð

**TÍMI (MÁNUÐIR)**

**TÍÐNI MEÐFERÐARBRESTS (%)**

Athugið: P# = Lyfleysa (fjöldi atvika/fjöldi í hættu); A# = Adalimumab (fjöldi atvika/fjöldi í hættu).

Marktækur munur sást í rannsókn UV I adalimumabi í hag samanborið við lyfleysu fyrir hvern þátt meðferðarbrests. Marktækur munur sást í rannsókn UV II aðeins fyrir sjónskerpu en aðrir þættir voru adalimumabi tölulega í hag.

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum, án samanburðar, UV I og UV II voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávika eða fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 364 sem eftir voru, náðu 269 matshæfir sjúklingar (74%) 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) voru 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. Upplýsingar sem safnað var eftir viku 78 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður en skráðum sjúklingum fækkaði eftir þennan tíma. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni, hættu samtals 18% vegna aukaverkana og 8% vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

*Lífsgæði*

Niðurstöður skráðar af sjúklingum varðandi sjóntengda virkni voru mældar í báðum klínísku rannsóknunum með NEI VFQ‑25. Í rannsókn UV I var adalimumab tölulega betra í meirihluta undirstiga með tölfræðilega marktækan meðalmun fyrir almenna sjón, augnverk, nærsjón, geðheilsu, og heildarstig og fyrir almenna sjón og geðheilsu í rannsókn UV II. Áhrif tengd sjón voru adalimumabi ekki tölulega í hag fyrir litasjón í rannsókn UV I og fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn adalimumabi geta myndast meðan á meðferð með adalimumabi stendur. Myndun mótefna gegn adalimumabi tengist aukinni úthreinsun og minni verkun adalimumabs. Engin augljós tengsl eru milli tilvistar mótefna gegn adalimumabi og myndunar aukaverkana.

Börn

*Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í tveimur rannsóknum (pJIA I og II) hjá börnum með virka sjálfvakta fjölliðagigt eða pJIA (polyarticular course juvenile idiopathic arthritis), þar sem sjúkdómurinn hafði byrjað á mismunandi vegu (yfirleitt með neikvæðan gigtarþátt eða jákvæð próf fyrir fjölliðagigt og liðagigt sem hefur náð til nokkurra liða).

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4‑17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag að hámarki). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m2 upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis- og hámarksskammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 25.

**Tafla 25. Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldurshópur** | **Fjöldi sjúklinga í upphafi n (%)** | **Minnsti, miðgildis- og hámarksskammtur** |
| 4 til 7 ára | 31 (18,1) | 10, 20 og 25 mg |
| 8 til 12 ára | 71 (41,5) | 20, 25 og 40 mg |
| 13 til 17 ára | 69 (40,4) | 25, 40 og 40 mg |

Sjúklingar með barna ACR 30 svörun í viku 16 voru hæfir til að vera slembiraðað í tvíblinda hlutann og fengu annaðhvort adalimumab 24 mg/m2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥ 30% frá upphafsgildi í ≥ 3 af 6 ACR viðmiðunargildum barna, ≥ 2 virkir liðir og bati um > 30% í ekki fleiri en 1 af 6 viðmiðunargildunum. Eftir 32 vikur eða þegar sjúkdómur blossaði upp voru sjúklingarnir hæfir til að fara í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar.

**Tafla 26. Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hópur** | **Metotrexat** | | **Án metotrexats** | |
| **Fasi** |  | |  | |
| Opinn innleiðsluhluti 16 vikur |  | |  | |
| Barna ACR 30 svörun (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Verkun-niðurstöður | | | | |
| Tvíblint 32 vikur | Adalimumab/metotrexat  (N = 38) | Lyfleysa/metotrexat  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Lyfleysa  (N = 28) |
| Sjúkdómur blossar upp við lok 32 viknaa (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)c |
| Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossar upp | >32 vikur | 20 vikur | >32 vikur | 14 vikur |
| a Barna ACR 30/50/70 svörun í viku 48 marktækt meiri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

Hjá þeim sem sýndu svörun í viku 16 (n=144) var barna ACR 30/50/70/90 svörun viðhaldið í allt að sex ár í opna viðbótarhlutanum hjá sjúklingum sem fengu adalimumab út rannsóknartímann. Alls fengu 19 einstaklingar meðferð í 6 ár eða lengur, af þeim voru 11 á aldrinum 4 til 12 ára og 8 á aldrinum 13 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumabi og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumabs ráðlögð í samhliða meðferð með metotrexati og sem einlyfjameðferð fyrir þá sjúklinga sem meðferð með metotrexati á ekki við hjá (sjá kafla 4.2).

pJIA II

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 ‑ < 4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu < 15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m2 líkamsyfirborðs af adalimumabi, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

Í 12. viku var PedACR30 svörun 93,5% og í 24. Viku var svörunin 90,0%, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með PedACR50/70/90 í 12. viku var 90,3%/61,3%/38,7% og í 24. viku 83,3%/73,3%/36,7%. Meðal þeirra sem sýndu svörun (Pediatric ACR 30) í 24. Viku (n=27 af 30 sjúklingum), hélst svörunin í allt að 60 vikur í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

*Festumeinstengd liðagigt*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12. Viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali -62,6% (-88,9% að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við -11,6% (-50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. Viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata, samt ekki marktækan, í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR 50 svörun og barna ACR 70 svörun.

*Skellusóri hjá börnum*

Verkun adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA (Physician’s Global Assessment) ≥ 4 eða > 20% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða > 10% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 eða ≥ 10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

Sjúklingar fengu adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku (allt að 40 mg), 0,4 mg/kg aðra hverja viku (allt að 20 mg) eða metotrexat 0,1‑0,4 mg/kg vikulega (allt að 25 mg). Eftir 16 vikur höfðu fleiri sjúklingar sýnt jákvæða svörun sem var slembiraðað til að fá adalimumab 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

**Tafla 27. Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur**

|  | **MTXa**  **N=37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku**  **N=38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: ekkert/lágmarkc | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| a MTX = metotrexat  b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat  c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat | | |

Sjúklingar sem náðu PASI 75 svörun og PGA ekkert eða í lágmarki voru teknir af meðferð í allt að 36 vikur og fylgst var með hvort sjúkdómurinn versnaði (þ.e. versnun um a.m.k. 2 PGA stig). Sjúklingar fengu síðan aftur meðferð með adalimumabi 0,8 mg/kg aðra hverja viku í 16 vikur til viðbótar og svörun sem kom fram við endurmeðferð var svipuð og var á fyrra tvíblinda tímabilinu: PASI 75 svörun var 78,9% (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6% (10 af 19 þátttakendum).

Í opna hluta rannsóknarinnar hélst svörun PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki í allt að 52 vikur án þess að eitthvað nýtt kæmi fram um öryggi.

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum*

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu. Áætluð verkun adalimumabs til meðferðar hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu byggist á verkun og sambandi útsetningar og svörunar hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og líkum á því að sjúkdómsgangur, lífeðlismeinafræði og áhrif lyfsins séu í megindráttum svipuð og hjá fullorðnum við sömu útsetningu. Öryggi ráðlagðs skammts af adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er byggt á öryggi við allar ábendingar adalimumabs hjá fullorðnum og börnum við svipaða eða tíðari skammta (sjá kafla 5.2).

*Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Lagt var mat á adalimumab í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn sem gerð var til þess að meta öryggi og verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með skömmtum byggðum á líkamsþyngd (< 40 kg eða ≥ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6‑17 ára með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn‘s Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

Allir sjúklingar fengu opna upphafsmeðferð með skammti byggðum á líkamsþyngd: 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 fyrir sjúklinga ≥ 40 kg og 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2 fyrir sjúklinga < 40 kg.

Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd á þeim tíma og fengu annaðhvort lágskammt eða hefðbundinn viðhaldsskammt eins og sýnt er í töflu 28.

**Tafla 28. Viðhaldsskammtur**

| **Þyngd sjúklings** | **Lágskammtur** | **Hefðbundinn skammtur** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg aðra hverja viku | 20 mg aðra hverja viku |
| ≥ 40 kg | 20 mg aðra hverja viku | 40 mg aðra hverja viku |

*Verkun*

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var klínískt sjúkdómshlé í viku 26, skilgreint sem PCDAI stig ≤ 10.

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækkun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 29. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 30.

**Tafla 29. CD rannsókn hjá börnum – PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun**

|  | **Hefðbundinn skammtur**  **40/20 mg aðra hverja viku**  **N = 93** | **Lágskammtur**  **20/10 mg aðra hverja viku**  **N = 95** | **P gildi\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vika 26** |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Klínísk svörun | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **Vika 52** |  |  |  |
| Klínískt sjúkdómshlé | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Klínísk svörun | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| \* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum. | | | |

**Tafla 30. CD rannsókn hjá börnum – Notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla**

|  | **Hefðbundinn skammtur**  **40/20 mg aðra hverja viku** | **Lágskammtur**  **20/10 mg aðra hverja viku** | **P gildi1** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Notkun barkstera hætt** | **N=33** | **N=38** |  |
| Vika 26 | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| Vika 52 | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt2** | **N=60** | **N=57** |  |
| Vika 52 | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Sjúkdómshlé með tilliti til fistla3** | **N=15** | **N=21** |  |
| Vika 26 | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| Vika 52 | 40,0% | 23,8% | 0,303 |
| 1 p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.  2 Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.  3 skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst | | | |

Tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar miðað við upphafsgildi kom í ljós í viku 26 og 52 varðandi líkamsþyngdarstuðul og vaxtarhraða í báðum meðferðarhópunum.

Tölfræðilega og klínískt marktæk aukning miðað við upphafsgildi kom einnig í ljós í báðum meðferðarhópunum með tilliti til lífsgæða (þ.m.t. IMPACT III).

Eitt hundrað sjúklingar (n=100) úr CD rannsókninni hjá börnum héldu áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn. Eftir 5 ára meðferð með adalimumabi héldu 74,0% (37/50) af þeim 50 sjúklingum sem voru ennþá í rannsókninni áfram að vera í klínísku sjúkdómshléi og 92,0% (46/50) sjúklinga héldu áfram að sýna klíníska svörun samkvæmt PCDAI kvarða.

*Sáraristilbólga hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 93 börnum á aldrinum 5 til 17 ára með miðlungs til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3 stig, staðfest með miðlægum aflestri úr speglun) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel eða ekki þolað hana. U.þ.b. 16% sjúklinga í rannsókninni höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF‑blokka. Sjúklingar sem fengu barkstera við upphaf þátttöku var heimilt að minnka skammt barkstera í viku 4.

Á innleiðingartímabili rannsóknarinnar var 77 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá tvíblinda meðferð með adalimumabi, annars vegar 2,4 mg/kg innleiðslukammt (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2; og hins vegar 2,4 mg/kg innleiðsluskammt (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysu í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2. Báðir hóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6. Í kjölfar breytingar á rannsóknarsniðinu fengu þeir 16 sjúklingar sem eftir voru og voru skráðir í rannsókina á innleiðslutímabilinu opna meðferð með adalimumabi með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori(Partial Mayo Score ; skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildun) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumabi í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku. FyrirÁður en gerð var breyting á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS slembiraðað til að fá lyfleysu en þeir voru ekki teknir með í greininguna til að staðfesta verkun.

Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp aftur var skilgreindur sem hækkun PMS um a.m.k. 3 stig (hjá sjúklingum með PMS-skor 0 til 2 í viku 8), a.m.k. 2 stig (hjá sjúklingum með PMS\_skor 3 til 4 í viku 8) eða a.m.k. 1 stig (hjá sjúklingum með PMS 5 til 6 í viku 8).

Sjúklingum sem uppfylltu skilmerki um að sjúkdómur blossaði upp aftur í viku 12 eða síðar var slembiraðað til að fá nýjan innleiðsluskammt 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) eða skammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) og þeir fengu síðan áfram fyrri skammtaáætlun eftir það.

*Verkun*

Samsettir aðalendapunktar rannsóknarinnar voru klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS (skilgreint sem PMS ≤ 2 og ekkert undirskor > 1) í viku 8 og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS (Full Mayo Score) (skilgreint sem Mayo skor ≤ 2 og ekkert undirskor > 1) í viku 52 hjá sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS í viku 8.

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés samkvæmt PMS í viku 8 hjá sjúklingum í hvorum tvíblinda adalimumab innleiðingarhópnum kemur fram í töflu 31.

**Tafla 31. Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adalimumaba**  **að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1**  **N** **=** **47** |
| Klínískt sjúkdómshlé | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |
| a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  b Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  c Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki tallinn með  Athugasemd 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6  Athugasemd 2: Litið var svo á að sjúklingarþar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktinn | | |

Í viku 52 voru eftirfarandi þættir metnir: klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8, klínísk svörun samkvæmt FMS (skilgreind sem lækkun á Mayo skori um ≥ 3 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati í slímhúð (skilgreindur sem Mayo-speglunarundirskor ≤ 1) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem náðu sjúkdómshléi í viku 8 (remitters); og hlutfall þátttakenda sem náðu sjúkdómshléi án barkstera samkvæmt FMS af þeim sem sýndu svörun í viku 8 var metið hjá sjúklingum sem fengu adalimumab í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg) (tafla 32).

**Tafla 32. Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur**

|  | **Adalimumaba**  **að hámarki 40** **mg aðra hverja viku**  **N** **=** **31** | **Adalimumabb**  **að hámarki 40** **mg í hverri viku**  **N** **=** **31** |
| --- | --- | --- |
| Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Klínísk svörun hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Bati í slímhúð hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem náðu sjúkdómshléi samkvæmt PMS í viku 8 | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Sjúkdómshlé án barkstera hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8c | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |

a Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku

b Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku

c Hjá sjúklingum sem fengu samhliða barkstera í upphafi

Athugið: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52, eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð, hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

Meðal viðbótar könnunarendapunkta verkunar voru klínísk svörun samkvæmt Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 33).

**Tafla 33. Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Vika** **8** | |
| **Adalimumaba**  **að hámarki 160** **mg í viku** **0 / lyfleysa í viku** **1**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **að hámarki 160** **mg í viku** **0 og viku** **1**  **N** **=** **47** |
| Klínískt sjúkdómshlé skv. PUCAI | 10/30 (33,3%) | 22/47 (46,8%) |
| Klínísk svörun skv. PUCAI | 15/30 (50.0%) | 32/47 (68.1%) |
|  | **Vika** **52** | |
| **Adalimumabd**  **að hámarki 40** **mg aðra hverja viku**  **N** **=** **31** | **Adalimumabe**  **að hámarki 40** **mg í hverri viku**  **N** **=** **31** |
| Klínískt sjúkdómshlé skv. PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun skv. PMS í viku 8 | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Klínísk svörun skv. PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun skv. PMS í viku 8 | 18/31 (58,1%) | 16/31 (51,6%) |

a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2

b Adalimumab 2.4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2

c Opinn hluti rannsóknar með 2,4 mg/kg innleiðsluskammti af adalimumabi (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með

d Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku

e Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku

Athugasemd 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6

Athugasemd 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana

Athugasemd 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33%) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

*Lífsgæði*

Hjá hópunum sem fengu meðferð með adalimumabi komu klínískt marktækar framfarir frá upphafsgildum fram bæði hvað varðar skor samkvæmt IMPACT III og mati umönnunaraðila á WPAI (Work Productivity and Activity Impairment).

Sjá mátti klínískt marktæka aukningu (bætingu) á vaxtarhraða frá upphafsgildum hjá hópunum sem fengu meðferð með adalimumabi, og klínískt marktæka aukningu (bætingu) á líkamsþyngdarstuðli frá upphafsgildum hjá þátttakendum sem fengu háa viðhaldsskammta, að hámarki 40 mg (0,6 mg/kg) í hverri viku.

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

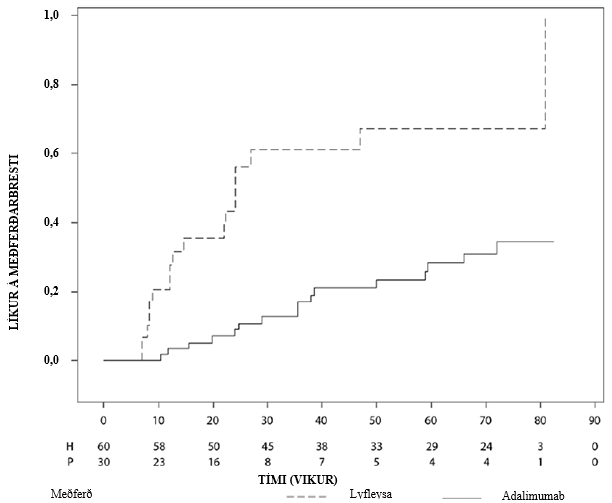
Öryggi og verkun adalimumabs voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki var af völdum sýkingar, í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraði ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests voru versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja sem ekki var leyfð og frestun meðferðar í lengri tíma.

*Klínísk svörun*

Adalimumab lengdi marktækt tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 3, P < 0,0001 frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Mynd 3. Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum**



Athugið: P = Lyfleysa (fjöldi í hættu); H = Adalimumab (fjöldi í hættu).

**5.2 Lyfjahvörf**

Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs voru hæg eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (Vss) frá 5 til 6 lítrum og lokaþrepshelmingunartíminn var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31‑96% þess sem var í sermi.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku undir húð hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki var lægsta þéttni við jafnvægi um 5 μg/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 μg/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

Eftir gjöf 24 mg/m2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru á aldrinum 4 til 17 ára var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld frá viku 20 til 48) adalimumabs í sermi 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% frávikshlutfall [CV]) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% frávikshlutfall) með samhliða notkun metotrexats.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og vógu <15 kg, og sem fengu adalimumab 24 mg/m2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 24 mg/m2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld í viku 24) adalimumabs í sermi 8,8 ± 6,6 μg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11,8 ± 4,3 μg/ml með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi undir húð aðra hverja viku hjá fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu, var meðallágþéttni (±SD) við jafnvægi í viku 68 8,0 ± 4,6 μg/ml.

Hjá fullorðnum sórasjúklingum var lægsta þéttni við jafnvægi 5 μg/ml við 40 mg adalimumab einlyfjameðferð aðra hverja viku.

Eftir gjöf undir húð á 0,8 mg/kg adalimumabi (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku hjá börnum með langvinnan skellusóra var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (± SD) adalimumabs u.þ.b. 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% frávikshlutfall [CV]).

Hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af adalimumabi í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 μg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 framyfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 μg/ml meðan á meðferð með 40 mg af adalimumabi vikulega stóð.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu var áætluð með notkun lyfjahvarfalíkans og hermun byggt á lyfjahvörfum við aðrar ábendingar hjá sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakin barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skammtaáætlun handa unglingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsþyngd hefur áhrif á útsetningu fyrir adalimumabi geta unglingar sem hafa meiri líkamsþyngd og sýna ekki næga svörun hlotið ávinning af því að fá ráðlagðan skammt fyrir fullorðna sem nemur 40 mg á viku.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5,5 μg/ml á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 80 mg í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 μg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 μg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumabs 160/80 mg eða 80/40 mg í viku 0 og viku 2 í opnu rannsókninni eftir því hvort líkamsþyngd var undir eða yfir 40 kg. Í viku 4 var sjúklingum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd í meðferðarhóp sem annaðhvort fékk hefðbundinn (40/20 mg aðra hverja viku) eða lágskammt (20/10 mg aðra hverja viku). Meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7 ± 6,6 μg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6 ± 6,1 μg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

Hjá sjúklingum sem voru áfram í slembiröðuðum hópum var meðaltal lægstu þéttni (±SD) adalimumabs í sermi í viku 52 9,5 ± 5,6 μg/ml í hópnum sem fékk hefðbundinn skammt og 3,5 ± 2,2 μg/ml í hópnum sem fékk lágskammt. Meðaltal lægstu þéttni hélst hjá sjúklingum sem fengu áfram meðferð með adalimumabi aðra hverja viku í 52 vikur. Hjá sjúklingum þar sem skammtur var aukinn úr annarri hverri viku í vikulega skammta var meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, vikulega) og 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, vikulega) í viku 52.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu, leiðir 160 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0 sem fylgt er eftir með 80 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 μg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 8 μg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu 40 mg viðhaldsskammt af adalimumabi aðra hverja viku.

Í kjölfar gjafar skammta sem miðaðir voru við þyngd, 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku undir húð hjá börnum með sáraristilbólgu var lággildi adalimumab-þéttni í sermi að meðaltali 5,01±3,28 µg/ml í viku 52. Hjá sjúklingum sem fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku var lággildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali (±staðalfrávik) 15,7±5,60 μg/ml í

viku 52.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu, leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku sem hefst í viku 1, til meðaltalsþéttni við jafnvægi um það bil 8 til 10 µg/ml.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermun byggð á lyfjahvörfum við aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakin liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka útsetningu í upphafi.

Lyfjahvörf þýðis og hermilíkan lyfjahvarfa/lyfhrifa spáði fyrir um sambærilega útsetningu fyrir adalimumabi og verkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með 80 mg aðra hverja viku þegar borið er saman við 40 mg í hverri viku (þ.m.t. fullorðnir sjúklingar með iktsýki, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, sáraristilbólgu, Crohns sjúkdóm eða sóra, unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og börn ≥ 40 kg með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu).

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband útsetningar og svörunar milli plasmaþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmaþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 μg/ml (95% CI: 1‑6 μg/ml).

Samband útsetningar og svörunar milli þéttni adalimumabs og verkunar hjá börnum með alvarlegan langvinnan skellusóra var staðfest fyrir PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki, í sömu röð. PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki jókst með aukinni þéttni adalimumabs, bæði með svipað, sýnilegt EC50 um það bil 4,5 μg/ml (95% CI 0,4‑47,6 og 1,9‑10,5, í sömu röð).

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum í gögnum frá yfir 1.300 sjúklingum með iktsýki, leiddu í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar adalimumabs með aukinni líkamsþyngd. Kyn og aldur virtust hafa óveruleg áhrif á úthreinsun adalimumabs eftir að leiðrétt hafði verið fyrir þyngdarmuni. Þéttni óbundins adalimumabs (ekki bundið við mótefni gegn adalimumabi (anti-adalimumab antibodies [AAA])) í sermi var lægri hjá sjúklingum sem voru með mælanlegt AAA.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

**5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomlogus öpum í skömmtunum 0, 30 og 100 mg/kg (9‑7 apar/hóp), komu ekki fram neinar vísbendingar um fósturskemmdir af völdum adalimumabs. Hvorki rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né venjulegt mat á frjósemi og eiturverkunum eftir fæðingu hafa verið gerðar fyrir adalimumab vegna skorts á heppilegu líkani fyrir mótefni sem hafa takmarkaða víxlvirkni við TNF nagdýra og vegna myndunar hlutleysandi mótefna í nagdýrum.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

L-histidín

L-histidínhýdróklóriðeinhýdrat

Súkrósi

Tvínatríumedetattvíhýdrat

L-metíónín

Pólýsorbat 80

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

3 ár.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C–8°C). Má ekki frjósa. Geymið sprautuna eða áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Staka Amsparity áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 30°C í allt að 30 sólarhringa samfleytt. Sprautuna eða lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga þeim ef þau eru ekki notuð innan 30 sólarhringa.

**6.5 Gerð íláts og innihald**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með stimpli (klóróbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

* 1 áfylltri sprautu (0,8 ml af sæfðri lausn), ásamt 2 sprittþurrkum, hver áfyllt prauta er í þynnupakkningu.
* 2 áfylltum sprautum (0,8 ml af sæfðri lausn), hvor ásamt 2 sprittþurrkum, hver áfyllt prauta er í þynnupakkningu.
* 4 áfylltum sprautum (0,8 ml af sæfðri lausn), hver ásamt 4 sprittþurrkum, hver áfyllt prauta er í þynnupakkningu.
* 6 áfylltum sprautum (0,8 ml af sæfðri lausn), hver ásamt 6 sprittþurrkum, hver áfyllt prauta er í þynnupakkningu.

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum einnota lyfjapenna sem inniheldur áfyllta sprautu til notkunar af sjúklingum. Sprautan innan í lyfjapennanum er úr gleri af tegund 1 með stimpli (klóróbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

* 1 áfylltum lyfjapenna (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.
* 2 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.
* 4 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 4 sprittþurrkum.
* 6 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar gerðir eða pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 13. febrúar 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2024

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Upplýsingar á íslensku eru á [http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is/).

**VIÐAUKI II**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

# A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegs virks efnis

Wyeth BioPharma

Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC

One Burtt Road

Andover, MA 01810

Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

# B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

# C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

* **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

# D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

* **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

* Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
* Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
* **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áminningarkortin (fyrir fullorðna og börn) innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- sýkingar, þ.m.t. berkla

- krabbamein

- taugakerfiskvilla

- bólusetningar

**VIÐAUKI III**

**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

# A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

adalimumab

**2. VIRKT EFNI**

Ein 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 20 mg adalimumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stunglyf, lausn

2 áfylltar sprautur

2 sprittþurrkur

**5. ADÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Til notkunar handa börnum

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Amsparity 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**TEXTI Á LYFJABAKKA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

adalimumab

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Til notkunar handa börnum

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Amsparity 20 mg stungulyf

adalimumab

s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

20 mg/0,4 ml

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn

adalimumab

**2. VIRKT EFNI**

Eitt 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stunglyf, lausn

Inniheldur 2 öskjur, sem hvor inniheldur eitt stungulyf

**Hvor askja inniheldur:**

1 hettuglas

1 sæfð sprauta

1 sæfð nál

1 sæft millistykki fyrir hettuglas

2 sprittþurrkur

**5. ADÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar handa börnum

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn

adalimumab

**2. VIRKT EFNI**

Eitt 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari frekari í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stunglyf, lausn

1 hettuglas

1 sæfð sprauta

1 sæfð nál

1 sæft millistykki fyrir hettuglas

2 sprittþurrkur

**5. ADÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Til notkunar handa börnum

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf

adalimumab

s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

adalimumab

**2. VIRKT EFNI**

Ein 0,8 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg adalimumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stunglyf, lausn

1 áfyllt sprauta

2 sprittþurrkur

2 áfylltar sprautur

2 sprittþurrkur

4 áfylltar sprautur

4 sprittþurrkur

6 áfylltar sprautur

6 sprittþurrkur

**5. ADÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Amsparity 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**TEXTI Á LYFJABAKKA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

adalimumab

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Amsparity 40 mg stungulyf

adalimumab

s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

adalimumab

**2. VIRKT EFNI**

Einn 0,8 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg adalimumab.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvíínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stunglyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

2 sprittþurrkur

2 áfylltir lyfjapennar

2 sprittþurrkur

4 áfylltir lyfjapennar

4 sprittþurrkur

6 áfylltir lyfjapennar

6 sprittþurrkur

**5. ADÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Amsparity 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC

SN

NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Amsparity 40 mg stungulyf

adalimumab

s.c.

**2. LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/0,8 ml

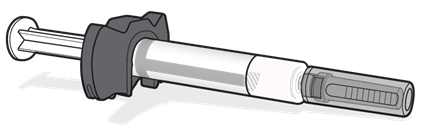
**6. ANNAÐ**

# B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Amsparity 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**

adalimumab



**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Amsparity og á meðan meðferð með Amsparity stendur. Hafðu áminningarkortið með þér eða barninu.
* Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og barnsins sé að ræða.
* Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar er að nota Amsparity
3. Hvernig nota á Amsparity
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Amsparity
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað**

Amsparity inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Amsparity er ætlað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

• sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum

• festumeinstengdri liðagigt hjá börnum

• skellusóra hjá börnum

• Crohns sjúkdómi hjá börnum

• æðahjúpsbólgu hjá börnum

Virka efnið í Amsparity, adalimumab, er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast TNFα, hamlar Amsparity verkun þess og dregur úr bólgu sem fylgir þessum sjúkdómum.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Amsparity er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára. Vera kann að barninu þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Amsparity til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum.

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast við bein.

Amsparity er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára. Vera kann að barni þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, svo sem metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Amsparity til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Amsparity er notað við alvarlegum langvarandi skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Amsparity er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Ef barnið þitt er með Crohns sjúkdóm mun það fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Amsparity notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Þessi bólga getur valdið skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Amsparity dregur úr þessum bólgum.

Amsparity er notað til meðferðar hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

Barnið þitt fær hugsanlega fyrst önnur lyf. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, fær barnið þitt Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

**2. Áður en barnið byrjar að nota Amsparity**

**Ekki má nota Amsparity**

* + ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
  + ef barnið er með alvarlegar sýkingar, þ.m.t. virka berkla, sýklasótt (blóðeitrun) eða tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast veikluðum vörnum líkamans). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
  + ef barnið er með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Amsparity er notað.

Mikilvægt er að þú og læknirinn skráið vöruheiti og lotunúmer lyfs barnsins.

Ofnæmisviðbrögð

* + Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Amsparity og hafa tafarlaust samband við lækninn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

* + Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Amsparity hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.
  + Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Amsparity stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef barnið er með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar smitberandi lífverur) og blóðsýking. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Berklar

* + Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknir barnsins leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Amsparity hefst. Þetta felur í sér ítarlegt mat, meðal annars sjúkrasögu barnsins og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklingsins.
  + Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef barnið er með virka berkla má ekki nota Amsparity.
  + Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
  + Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Ferðalög / endurteknar sýkingar

* + Segðu lækninum frá því ef barnið hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar (finnast).
  + Segðu lækninum frá því ef barnið hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
  + Þú og læknirinn eigið að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan bærnið fær meðferð með Amsparity. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Lifrarbólga B

* Segðu lækninum frá því ef barnið ber í sér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef barnið er með virka HBV sýkingu eða þú heldur að barnið sé í hættu á að fá HBV. Læknirinn á að prófa barnið með tilliti til lifrarbólgu B. Adalimumab getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera með sér veiruna. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

* + Ef barnið á fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef það notar Amsparity. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Afmýlingarsjúkdómur

* + Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að barnið fái eða haldi áfram að fá Amsparity. Segið lækninum tafarlaust frá því ef barnið fær einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

* + Ákveðin bóluefni innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómsvaldandi bakteríur eða veirur sem geta valdið sýkingum og þau skal ekki nota meðan á meðferð með Amsparity stendur. Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni. Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Amsparity er hafin. Ef barnið hefur fengið Amsparity á meðgöngu, getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að barnið fékk síðasta Amsparity skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækninn og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni.

Hjartabilun

* + Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef barnið er með væga hjartabilun og er í meðferð með Amsparity þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Ef barnið fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) á tafarlaust að hafa samband við lækninn.

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

* + Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða er óeðlilega fölt á tafarlaust að leita til læknisins. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

* + Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNFα blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (krabbamein sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Amsparity. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef barnið notar azathioprin eða mercaptopurin samhliða Amsparity.
  + Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækninn.
  + Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (COPD) sem voru í meðferð með öðrum TNFα blokka. Ef barnið er með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNFα blokka henti barninu.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

* + Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Amsparity leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

**Notkun annarra lyfja samhliða Amsparity**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Amsparity ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (t.d. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Barnið skal ekki nota Amsparity með lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samhliða gjöf adalimumabs og annarra TNF‑blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

Ef barnið er barnshafandi, heldur að hún geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækni hennar varðandi notkun þessa lyfs.

Amsparity skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.

Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.

Nota má Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Ef barnið fær Amsparity meðan á meðgöngu stendur getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins hennar og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

**Akstur og notkun véla**

Amsparity getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni barnsins til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Amsparity.

**Amsparity inniheldur pólýsorbat 80**

Lyfið inniheldur 0,08 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,4 ml stökum skammti í áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef barnið er með þekkt ofnæmi.

**Amsparity inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,4 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**3. Hvernig nota á Amsparity**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagðir skammtar Amsparity fyrir hverja samþykkta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrkleika af Amsparity ef barnið þarf aðra skammtastærð.

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

| **Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum** | | |
| --- | --- | --- |
| **Aldur eða líkamsþyngd** | **Hve mikið á að gefa og hve oft?** | **Athugasemdir** |
| Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku | Á ekki við |
| Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd | 20 mg aðra hverja viku | Á ekki við |

| **Festumeinstengd liðagigt hjá börnum** | | |
| --- | --- | --- |
| **Aldur eða líkamsþyngd** | **Hve mikið á að gefa og hve oft?** | **Athugasemdir** |
| Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku | Á ekki við |
| Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd | 20 mg aðra hverja viku | Á ekki við |

| **Skellusóri hjá börnum** | | |
| --- | --- | --- |
| **Aldur eða líkamsþyngd** | **Hve mikið á að gefa og hve oft?** | **Athugasemdir** |
| Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri | Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna.  Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. | Á ekki við |
| Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd | Fyrsti skammturinn 20 mg, fylgt á eftir með 20 mg viku seinna.  Síðan er venjulegur skammtur  20 mg aðra hverja viku. | Á ekki við |

| **Crohns sjúkdómur hjá börnum** | | |
| --- | --- | --- |
| **Aldur eða líkamsþyngd** | **Hve mikið á að gefa og hve oft?** | **Athugasemdir** |
| Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem eru 40 kg eða þyngri | Fyrsti skammturinn 80 mg, síðan 40 mg tveimur vikum síðar.  Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti, síðan 80 mg tveimur vikum síðar.  Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. | Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |
| Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg | Fyrsti skammturinn 40 mg, síðan 20 mg tveimur vikum síðar.  Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg, síðan 40 mg tveimur vikum síðar.  Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. | Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega. |

| **Æðahjúpsbólga hjá börnum** | | |
| --- | --- | --- |
| **Aldur eða líkamsþyngd** | **Hve mikið á að gefa og hve oft?** | **Athugasemdir** |
| Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg | 20 mg aðra hverja viku | Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku.  Mælt er með notkun metotrexats samhliða Amsparity. |
| Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku | Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku.  Mælt er með notkun metotrexats samhliða Amsparity. |

**Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Nánari leiðbeininar um hvernig sprauta á Amsparity, notkunarleiðbeiningar, er að finna í lok þessa fylgiseðils.**

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um:**

Ef þú sprautar barnið með Amsparity oftar en mælt er fyrir um fyrir slysni skaltu hringja í lækninn eða lyfjafræðing og skýra frá því að barnið hafi fengið meira en mælt er fyrir um. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Amsparity:**

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Amsparity skaltu sprauta það með næsta skammti af Amsparity strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

**Ef barnið hættir að nota Amsparity:**

Ræða skal við lækninn um hvort barnið eigi að hætta að nota Amsparity. Einkenni barnsins geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

**Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar,** ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum:

* alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
* bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
* öndunar-, kyngingarerfiðleikar
* mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

**Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er** ef vart verður við eftirfarandi:

* einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát, slappleiki, þreyta eða hósti
* einkenni um taugakvilla, svo sem náladofi, doði, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
* einkenni um húðkrabbamein, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
* einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir, sem hafa komið fram í tengslum við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
* sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
* höfuðverkur
* kviðverkur
* ógleði og uppköst
* útbrot
* vöðva- eða liðverkir.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
* sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
* húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
* eyrnasýking
* munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
* sýkingar í kynfærum
* þvagfærasýking
* sveppasýking
* sýking í liðum
* góðkynja æxli
* húðkrabbamein
* ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
* vökvaskortur
* skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
* kvíði
* svefnörðugleikar
* skyntruflanir eins og náladofi eða doði
* mígreni
* einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
* sjóntruflanir
* augnbólga
* bólga í augnloki og bólga í auga
* svimi
* tilfinning um hraðan hjartslátt
* hár blóðþrýstingur
* hitaroði
* margúll (bólguhersli með blóðstorknun)
* hósti
* astmi
* mæði
* blæðingar frá meltingarvegi
* meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
* vélindabakflæði
* sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
* kláði
* útbrot með kláða
* mar
* húðbólgur (eins og exem)
* brotnar neglur á fingrum og tám
* aukin svitamyndun
* hárlos
* ný tilvik eða versnun sóra
* vöðvakrampar
* blóð í þvagi
* nýrnavandamál
* brjóstverkur
* bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur því að vefir þrútna)
* hiti
* fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
* skert sáragræðsla.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar) (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
* sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
* augnsýkingar
* bakteríusýkingar
* sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
* krabbamein, þ.m.t. krabbamein sem hafa áhrif á vessakerfi (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
* ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem kvilli sem kallast sarklíki)
* æðabólga
* skjálfti
* taugakvilli (taugaskemmd)
* heilablóðfall
* tvísýni
* heyrnartap, suð fyrir eyrum
* hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
* hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
* hjartaáfall
* ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
* lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
* blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
* fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
* brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
* kyngingarerfiðleikar
* andlitsbjúgur (þroti í andliti)
* gallblöðrubólga, gallsteinar
* fitulifur (fitusöfnun í lifrarfrumum)
* nætursviti
* ör
* óeðlilegt niðurbrot vöðva
* rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
* svefntruflanir
* getuleysi
* bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
* veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
* heila- og mænusigg
* taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
* hjartað hættir að slá
* bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
* gatmyndun í þörmum
* lifrarbólga
* endurvirkjun lifrarbólgu B
* sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
* æðabólga í húð
* Stevens-Johnson heilkenni (lífhættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennun og útbrotum með blöðrum)
* bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
* regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
* heilkenni sem líkist rauðum úlfum
* ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
* húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

* T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
* Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
* Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
* lifrarbilun
* versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
* þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast fá í blóði
* rauð blóðkorn mælast fá í blóði
* hækkuð blóðfita
* hækkuð lifrarensím.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
* blóðflögur mælast fáar í blóði
* hækkuð þvagsýra í blóði
* óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
* kalsíum mælist lágt í blóði
* fosfat mælist lágt í blóði
* hár blóðsykur
* laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
* sjálfsmótefni mælast í blóði
* kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fá í blóði.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Amsparity**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Amsparity áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varinn gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 30 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lækninum eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Amsparity inniheldur**

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Amsparity inniheldur pólýsorbat 80“ og „Amsparity inniheldur natríum“).

**Lýsing á útliti Amsparity áfylltrar sprautu og pakkningastærðir**

Amsparity 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 20 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af lausn.

Amsparity áfyllta sprautan er úr gleri og inniheldur tæra, litlausa til mjög ljósbrúna lausn af adalimumabi.

Amsparity áfyllt sprauta fæst í pakkningu sem inniheldur 2 áfylltar sprautur með 2 sprittþurrkum.

Amsparity getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

**Markaðsleyfishafi**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**Framleiðandi**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ:+357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Stakskammta áfyllt sprauta, til inndælingar undir húð

**Geymið fylgiseðilinn. Í þessum leiðbeiningum er farið skref fyrir skref í hvernig undirbúa skal og gefa inndælingu.**

**Geymið Amsparity áfylltu sprautuna í kæli við 2°C til 8°C.**

**Geymið Amsparity áfylltu sprautuna í upprunalegri öskju þar til hún er notuð til varnar gegn beinu sólarljósi.**

**Ef þörf krefur, til dæmis á ferðalögum, má geyma Amsparity áfyllta sprautu við stofuhita allt að 30°C í að hámarki 30 sólarhringa.**

**Geymið Amsparity, búnaðinn fyrir inndælinguna og öll önnur lyf þar sem börn ná ekki til.**

Amsparitystungulyf er afgreitt í einnota áfylltri sprautu sem inniheldur stakan lyfjaskammt.

**Ekki** reyna að gefa barninu Amsparity með inndælingu fyrr en þú hefur lesið og skilið notkunarleiðbeiningarnar. Ef læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur ákveður að þú getir gefið barninu Amsparity með inndælingu heima, átt þú að fá þjálfun í að útbúa og sprauta Amsparity á réttan hátt.

Einnig er mikilvægt að þú ræðir við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing til að vera viss um að þú skiljir fyrirmælin um skömmtun Amsparity. Til þess að hjálpa þér að muna hvenær gefa á Amsparity, getur þú merkt inn á dagatalið fram í tímann. Leitað ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef ekki er ljóst hvernig gefa á Amsparity.

Eftir viðeigandi þjálfun getur barnið séð inndælingu Amsparity sjálft eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

**1. Nauðsynlegur búnaður**

* Eftirtalinn búnaður er nauðsynlegur fyrir hverja Amsparity inndælingu. Finnið hreint, slétt yfirborð til að setja búnaðinn á.
* 1 Amsparity áfyllt sprauta í bakka, í öskjunni
* 1 sprittþurrka, í öskjunni
* 1 bómullarhnoðri eða grisja (fylgir ekki í Amsparity öskjunni)
* Hentugt ílát undir oddhvassa hluti (fylgir ekki í Amsparity öskjunni).

**Áríðandi:** Leitaðu ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef þörf er á frekari upplýsingum um Amsparity áfylltu sprautuna eða lyfið.



stimpill

nálarhlíf

bolur

gluggi

fyrningardagsetning

ÁÁÁ MMM DD

nálarhlíf

bolur

**2. Undirbúningur**

* Takið Amsparity öskjuna úr kælinum.
* Opnið öskjuna og takið bakkann með áfylltu sprautunni út.

gluggi

* Athugið öskjuna og bakkann; **ekki** nota lyfið ef:

stimpilstöng

* + Fyrningardagsetningin er liðin

bolur

* + það hefur frosið eða þiðnað
  + það hefur dottið, jafnvel þó það virðist óskemmt
  + það var tekið úr kæli fyrir meira en 30 dögum
  + það virðist skemmt
  + innsiglið á nýrri öskju er rofið
* Ef eitthvað af ofangreindu á við skaltu farga áfylltu sprautunni á sama hátt og notaðri sprautu. Þú þarft að fá nýja áfyllta sprautu til að sprauta barnið með.
* Þvoið hendur með sápu og vatni og þurrkið þær alveg.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum um lyfið.



Takið áfylltu sprautuna úr umbúðunum

* Dragið pappírsinnsiglið af bakkanum.
* Takið 1 áfyllta sprautu úr bakkanum og setjið upprunalegu öskjuna með ónotuðum áfylltum sprautum aftur í kæli.
* **Ekki** nota sprautuna ef hún virðist skemmd.
* Nota má áfylltu sprautuna beint úr kælinum.
* Notkun áfylltu sprautunnar við stofuhita getur getur dregið úr sviða eða óþægindum. Þú skalt láta áfylltu sprautuna liggja við stofuhita, varða beinu sólarljósi, í 15 til 30 mínútur áður en inndælingin fer fram.
* **Ekki** fjarlægja nálarhlífina fyrr en þú ert tilbúin(n) fyrir inndælinguna.

**Alltaf skal halda utan um bol áfylltu sprautunnar til að koma í veg fyrir skemmdir.**



Skoðið lyfið

* Skoðið lyfið vandlega í glugganum.
* Hallið sprautunni varlega fram og aftur meðan lyfið er skoðað.
* **Ekki** hrista áfylltu sprautuna. Hristingur getur skemmt lyfið.
* Gætið þess að lyfið í áfylltu sprautunni sé tært og litlaust til mjög ljósbrúnt og laust við flögur eða agnir. Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur í glugganum. **Ekki** reyna að fjarlægja loftbólur.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum um lyfið.



**Læri**

Framanvert efra læri

**Kviður**

Haldið a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla

Veljið og undirbúið stungustað

* Veljið nýjan stungustað í hvert sinn sem inndæling er gefin.
* **Ekki** dæla í beinaber svæði eða í húð sem er marin, rauð, aum eða hörð. Forðast skal að dæla inn á svæði með örum eða sliti.
* Ef barnið er með sóra skaltu ekki dæla í húðsvæði sem eru upphleypt, þykk, rauð, hreistrug eða með sár.
* **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
* Þurrkaðu stungustaðinn með sprittþurrku.
* Láttu stungustaðinn þorna.



Fjarlægið nálarhlífina

* Haltu utan um bol áfylltu sprautunnar. Dragðu nálarhlífina varlega beint af og frá líkamanum þegar þú ert tilbúin(n) að dæla lyfinu inn.
* Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af lyfinu á nálaroddinum þegar nálarhlífin er fjarlægð.
* Fargaðu nálarhlífinni í ílát fyrir odhvassa hluti.

**Athugið:** Gættu varúðar þegar áfyllta sprautan er meðhöndluð til að forðast nálarstungu fyrir slysni.



Stingið nálinni inn

* Klíptu varlega í húðfellingu á hreinsaða inndælingarsvæðinu.
* Stingdu nálinni að fullu inn í húðina, við 45 gráðu horn, eins og sýnt er.
* Þegar nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni.

**Áríðandi: Ekki** stinga nálinni aftur inn. Ef nálinni hefur verið stungið í húðina og þú ákveður að nota annan stungustað, þarftu að nota nýja áfyllta sprautu.



Dælið lyfinu inn

* Þrýstu stimplinum alla leið niður með hægum og jöfnum þrýstingi þar til bolurinn er tómur. Venjulega tekur 2 til 5 sekúndur að gefa skammtinn.

**Athugið:** Mælt er með því að halda áfylltu sprautunni í húðinni í 5 sekúndur til viðbótar eftir að búið er að þrýsta stimplinum alla leið niður.

* Dragið nálina úr húðinni við sama horn og hún fór inn.



Skoðið sprautuna

* Athugið að ekkert lyf sé eftir í áfylltu sprautunni.
* **Aldrei má stinga nálinni aftur inn.**
* **Aldrei má setja hlífina aftur á sprautuna.**

**Athugið:** Ef grái tappinn er ekki í stöðunni sem sýnd er, getur verið að þú hafir ekki dælt inn öllu lyfinu. Talaðu tafarlaust við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.



Fargið notuðu sprautunni

* Fargið sprautunni strax eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur mælt fyrir um og í samræmi við gildandi heilbrigðis- og öryggisreglur.



Eftir inndælinguna

* Skoðið inndælingarstaðinn vel. Ef blóð er sjáanlegt skal nota hreinan bómullarhnoðra eða grisju til að þrýsta létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur.
* **Ekki** nudda stungustaðinn.

**Athugið:** Geymið ónotaðar sprautur í kæli í upprunalegum umbúðum.

Sjá

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Amsparity 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn**

adalimumab

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Amsparity og á meðan meðferð með Amsparity stendur. Hafðu áminningarkortið með þér eða barninu.
* Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og barnsins sé að ræða.
* Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað

2. Áður en barnið byrjar er að nota Amsparity

3. Hvernig nota á Amsparity

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Amsparity

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað**

Amsparity inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Amsparity er ætlað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

• sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum

• festumeinstengdri liðagigt hjá börnum

• skellusóra hjá börnum

• graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum

• Crohns sjúkdómi hjá börnum

• sáraristilbólgu hjá börnum

• æðahjúpsbólgu hjá börnum

Virka efnið í Amsparity, adalimumab, er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast TNFα, hamlar Amsparity verkun þess og dregur úr bólgu sem fylgir þessum sjúkdómum.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Amsparity er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára. Vera kann að barninu þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Amsparity til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum.

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast við bein.

Amsparity er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára. Vera kann að barni þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, svo sem metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Amsparity til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Amsparity er notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvarandi og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Amsparity er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum frá 12 ára aldri. Amsparity getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega fær barnið fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður barninu gefið Amsparity.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Amsparity er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Ef barnið þitt er með Crohns sjúkdóm mun það fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Amsparity notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli. Amsparity er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Hugsanlega fær barnið þitt fyrst önnur lyf. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum fær barnið þitt Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Þessi bólga getur valdið til skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Amsparity dregur úr þessum bólgum.

Amsparity er notað til meðferðar hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

Barnið þitt fær hugsanlega fyrst önnur lyf. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, fær barnið þitt Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

**2. Áður en barnið byrjar að nota Amsparity**

**Ekki má nota Amsparity**

• ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

• ef barnið er með alvarlegar sýkingar, þ.m.t. virka berkla, sýklasótt (blóðeitrun) eða tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast veikluðum vörnum líkamans). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

• ef barnið er með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Amsparity er notað.

Mikilvægt er að þú og læknirinn skráið vöruheiti og lotunúmer lyfs barnsins.

Ofnæmisviðbrögð

* + Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Amsparity og hafa tafarlaust samband við lækninn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

* + Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Amsparity hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.
  + Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Amsparity stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef barnið er með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar smitberandi lífverur) og blóðsýking. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Berklar

* + Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknir barnsins leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Amsparity hefst. Þetta felur í sér ítarlegt mat, meðal annars sjúkrasögu barnsins og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklingsins.

* Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef barnið er með virka berkla má ekki nota Amsparity.
* Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
* Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Ferðalög / endurteknar sýkingar

* Segðu lækninum frá því ef barnið hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar (finnast).
* Segðu lækninum frá því ef barnið hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
* Þú og læknirinn eigið að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan bærnið fær meðferð með Amsparity. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Lifrarbólga B

* Segðu lækninum frá því ef barnið ber í sér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef barnið er með virka HBV sýkingu eða þú heldur að barnið sé í hættu á að fá HBV. Læknirinn á að prófa barnið með tilliti til lifrarbólgu B. Adalimumab getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera með sér veiruna. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

* Ef barnið á fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef það notar Amsparity. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Afmýlingarsjúkdómur

* Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að barnið fái eða haldi áfram að fá Amsparity. Segið lækninum tafarlaust frá því ef barnið fær einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

* Ákveðin bóluefni innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómsvaldandi bakteríur eða veirur sem geta valdið sýkingum og þau skal ekki nota meðan á meðferð með Amsparity stendur. Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni. Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Amsparity er hafin. Ef barnið hefur fengið Amsparity á meðgöngu, getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að barnið fékk síðasta Amsparity skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækninn og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni.

Hjartabilun

* Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef barnið er með væga hjartabilun og er í meðferð með Amsparity þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Ef barnið fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) á tafarlaust að hafa samband við lækninn.

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

* Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða er óeðlilega fölt á tafarlaust að leita til læknisins. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

* Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNFα blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (krabbamein sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Amsparity. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef barnið notar azathioprin eða mercaptopurin samhliða Amsparity.
* Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækninn.
* Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (COPD) sem voru í meðferð með öðrum TNFα blokka. Ef barnið er með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNFα blokka henti barninu.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

* Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Amsparity leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

**Notkun annarra lyfja samhliða Amsparity**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Amsparity ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Barnið skal ekki nota Amsparity með lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samhliða gjöf adalimumabs og annarra TNF‑blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

Ef barnið er barnshafandi, heldur að hún geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækni hennar varðandi notkun þessa lyfs.

Amsparity skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.

Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.

Nota má Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Ef barnið fær Amsparity meðan á meðgöngu stendur getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins hennar og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

**Akstur og notkun véla**

Amsparity getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni barnsins til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Amsparity.

**Amsparity inniheldur pólýsorbat 80**

Lyfið inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef barnið er með þekkt ofnæmi.

**Amsparity inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**3. Hvernig nota á Amsparity**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Amsparity ef barnið þarf aðra skammtastærð.

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

Börn og unglingar með sjálfvakta fjölliðagigt

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með festumeinstengda liðagigt

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn frá 6 ára aldri og unglingar sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sóra

*Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag), fylgt á eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

*Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg*

Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur læknirinn ávísað 80 mg upphafsskammti (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt á eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti getur læknirinn aukið skammtatíðni í 20 mg í hverri viku.

*Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem eru 40 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur læknirinn ávísað 160 mg upphafsskammti (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag 2 daga í röð) fylgt á eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eftir því hvernig svörun barnsins er eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg (sem ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir fá 40 mg aðra hverja viku skulu halda áfram með ávísuðum skammti.

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 160 mg (sem fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í upphafi sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir fá 80 mg aðra hverja viku skulu halda áfram með ávísuðum skammti.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

**Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Amsparity skuli háttað eru í „Notkunarleiðbeiningunum“.**

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú sprautar barnið fyrir slysni með meira magni af Amsparity lausn eða oftar en læknirinn ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og útskýra að barnið hafið fengið of stóran skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

**Ef minni skammtur af Amsparity en mælt er fyrir um er notaður:**

Ef þú sprautar fyrir slysni minna magni af Amsparity lausn, eða sjaldnar, en ráðlagt var skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og útskýra að barnið hafi fengið of lítinn skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

**Ef gleymist að nota Amsparity:**

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Amsparity skaltu sprauta það með næsta Amsparity strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

**Ef barnið hættir að nota Amsparity:**

Ræða skal við lækninn um hvort barnið eigi að hætta að nota Amsparity. Einkenni barnsins geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

**Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar,** ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum:

* alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
* bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
* öndunar-, kyngingarerfiðleikar
* mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

**Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er** ef vart verður við eftirfarandi

* einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát, slappleiki, þreyta eða hósti
* einkenni um taugakvilla, svo sem náladofi, doði, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
* einkenni um húðkrabbamein, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
* einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir, sem hafa komið fram í tengslum við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
* sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
* höfuðverkur
* kviðverkur
* ógleði og uppköst
* útbrot
* vöðva- eða liðverkir.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
* sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
* húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
* eyrnasýking
* munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
* sýkingar í kynfærum
* þvagfærasýking
* sveppasýking
* sýking í liðum
* góðkynja æxli
* húðkrabbamein
* ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
* vökvaskortur
* skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
* kvíði
* svefnörðugleikar
* skyntruflanir eins og náladofi eða doði
* mígreni
* einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
* sjóntruflanir
* augnbólga
* bólga í augnloki og bólga í auga
* svimi
* tilfinning um hraðan hjartslátt
* hár blóðþrýstingur
* hitaroði
* margúll (bólguhersli með blóðstorknun)
* hósti
* astmi
* mæði
* blæðingar frá meltingarvegi
* meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
* vélindabakflæði
* sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
* kláði
* útbrot með kláða
* mar
* húðbólgur (eins og exem)
* brotnar neglur á fingrum og tám
* aukin svitamyndun
* hárlos
* ný tilvik eða versnun sóra
* vöðvakrampar
* blóð í þvagi
* nýrnavandamál
* brjóstverkur
* bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur því að vefir þrútna)
* hiti
* fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
* skert sáragræðsla.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar) (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
* sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
* augnsýkingar
* bakteríusýkingar
* sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
* krabbamein, þ.m.t. krabbamein sem hafa áhrif á vessakerfi (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
* ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem kvilli sem kallast sarklíki)
* æðabólga
* skjálfti
* taugakvilli (taugaskemmd)
* heilablóðfall
* tvísýni
* heyrnartap, suð fyrir eyrum
* hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
* hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
* hjartaáfall
* ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
* lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
* blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
* fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
* brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
* kyngingarerfiðleikar
* andlitsbjúgur (þroti í andliti)
* gallblöðrubólga, gallsteinar
* fitulifur (fitusöfnun í lifrarfrumum)
* nætursviti
* ör
* óeðlilegt niðurbrot vöðva
* rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
* svefntruflanir
* getuleysi
* bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
* veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
* heila- og mænusigg
* taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain‑Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
* hjartað hættir að slá
* bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
* gatmyndun í þörmum
* lifrarbólga
* endurvirkjun lifrarbólgu B
* sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
* æðabólga í húð
* Stevens‑Johnson heilkenni (lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og útbrotum með blöðrum)
* bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
* regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
* heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
* ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
* húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

* T‑frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
* Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
* Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
* lifrarbilun
* versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
* þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast fá í blóði
* rauð blóðkorn mælast fá í blóði
* hækkuð blóðfita
* hækkuð lifrarensím.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
* blóðflögur mælast fáar í blóði
* hækkuð þvagsýra í blóði
* óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
* kalsíum mælist lágt í blóði
* fosfat mælist lágt í blóði
* hár blóðsykur
* laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
* sjálfsmótefni mælast í blóði.
* kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fá í blóði.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Amsparity**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum/öskjunni á eftir EXP.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakt Amsparity hettuglas má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að það sé varið gegn ljósi. Þegar hettuglasið hefur verið tekið úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota það innan 30 sólarhringa en annars farga** því, jafnvel þótt það sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem hettuglasið er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga því.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lækninum eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Amsparity inniheldur**

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Amsparity inniheldur pólýsorbat 80“ og „Amsparity inniheldur natríum“).

**Lýsing á útlit Amsparity hettuglass og pakkningastærðir**

Amsparity 40 mg stungulyf lausn í hettuglösum kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Amsparity hettuglasið er úr gleri og inniheldur, tæra, litlausa til mjög ljósbrúna lausn af adalimumabi. Hver pakkning inniheldur 2 öskjur, þar sem hvor inniheldur 1 hettuglas, 1 tóma sæfða sprautu, 1 nál, 1 millistykki á hettuglas og 2 sprittþurrkur.

Amsparity getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

**Markaðsleyfishafi**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**Framleiðandi**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http: <https://www.ema.europa.eu>.

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**Leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Amsparity:**

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig gefa á Amsparity með inndælingu. Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið.

**Ekki** reyna að gefa barninu Amsparity með inndælingu fyrr en þú hefur lesið og skilið notkunarleiðbeiningarnar. Ef læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur ákveður að þú getir gefið barninu Amsparity með inndælingu heima, átt þú að fá þjálfun í að útbúa og sprauta Amsparity á réttan hátt.

Einnig er mikilvægt að þú ræðir við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing til að vera viss um að þú skiljir fyrirmælin um skömmtun Amsparity. Til þess að hjálpa þér að muna hvenær gefa á Amsparity, getur þú merkt inn á dagatalið fram í tímann. Leitað ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef ekki er ljóst hvernig gefa á Amsparity

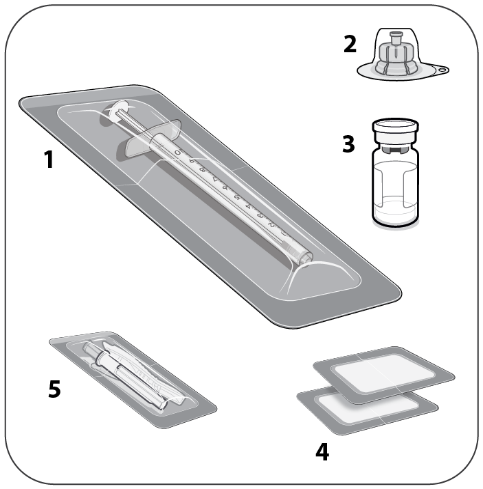
Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur/sjálf eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

Ef ekki er farið rétt að getur það orsakað mengun og valdið sýkingu hjá barninu.

Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf í sömu sprautunni eða hettuglasi.

1. **Undirbúningur**

* Vertu viss um að notað sé rétt magn (rúmmál) fyrir skammtinn. Ef þú er ekki viss um magnið skaltu **STOPPA HÉRNA** og fá nánari fyrirmæli hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi.
* Þú þarft sérstakt ílát undir úrgang, t.d eins og notað er undir beitt og oddhvöss áhöld eða samkvæmt leiðbeiningum læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings. Hafðu ílátið á vinnusvæðinu.
* Þvoðu hendur vandlega.
* Taktu úr kassanum eina öskju sem inniheldur eina sprautu, eitt millistykki fyrir hettuglas, eitt hettuglas, tvær sprittþurrkur og eina nál. Ef önnur askja er í kassanum sem nota á til inndælingar síðar, láttu hann tafarlaust aftur í kælinn.
* Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni sem þú ert að fara að nota. **EKKI** nota innihaldið ef komið er fram yfir dagsetninguna á öskjunni.
* Raðaðu eftirfarandi á hreint yfirborð. **EKKI** taka úr umbúðunum strax.
  + Einni 1 ml sprautu (1)
  + Einu millistykki fyrir hettuglas (2)
  + Einu hettuglasi af Amsparity stungulyfi til notkunar handa börnum (3)
  + Tveim sprittþurrkum (4)
  + Einni nál (5)

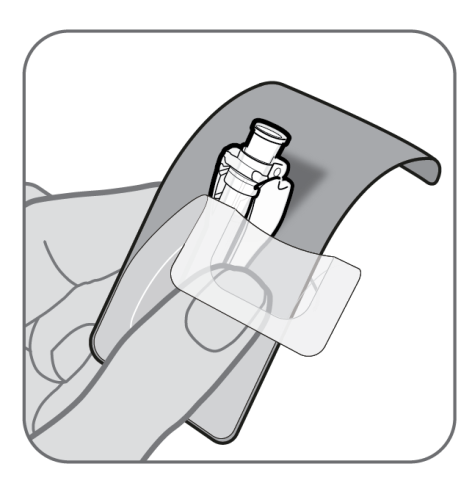


Amsparity er lausn sem er tær og litlaus til mjög ljósbrún og laus við flögur eða agnir. **EKKI** nota lausnina ef hún inniheldur flögur eða agnir.

1. **Undirbúningur Amsparity skammts fyrir inndælingu**

Almennt: **EKKI** farga neinum úrgangi fyrr en inndælingu er lokið.

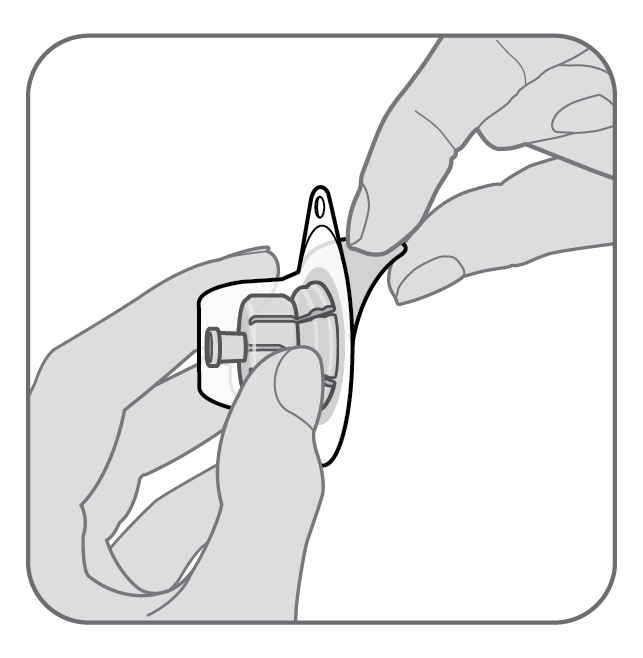
* Undirbúið nálina með því að opna pakkninguna næst gula spraututenginu að hluta til. Opnið pakkninguna aðeins nægjanlega til þess að gula spraututengið verði sýnilegt. Setjið pakkninguna niður þannig að gegnsæi hlutinn snúi upp.



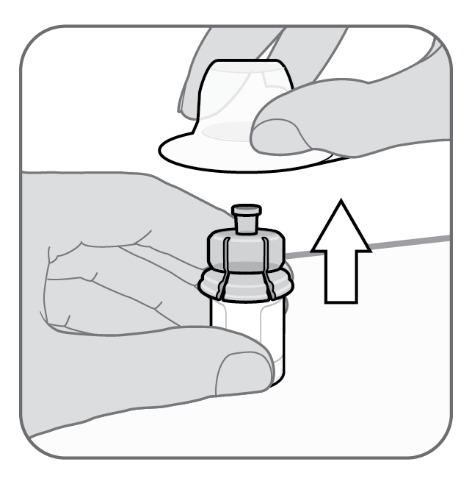
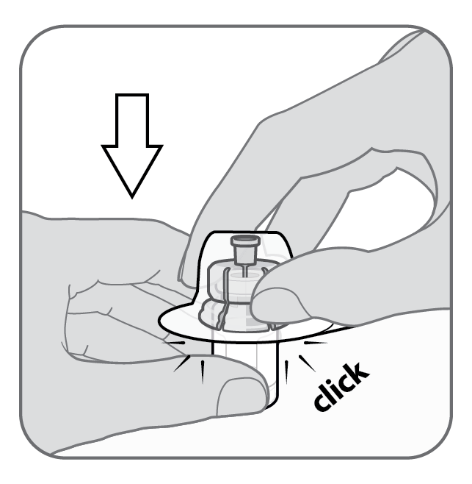
* Takið plasthettuna af hettuglasinu til þess að tappinn á hettuglasinu verði sýnilegur.



* Notið aðra sprittþurrkuna til þess að þurrka tappann á hettuglasinu. **EKKI** snerta tappann á hettuglasinu eftir að hann hefur verið þurrkaður með sprittþurrkunni.
* Rífið hlífina af pakkningunni með millistykkinu fyrir hettuglasið án þess að taka það úr pakkningunni.



* Haldið hettuglasinu þannig að tappinn snúi upp.
* Tengið millistykkið fyrir hettuglasið, sem enn er í gegnsæju pakkningunni, við tappa hettuglassins með því að þrýsta niður þar til smellur í.
* Þegar tryggt er að millistykkið er tengt við hettuglasið er pakkningin tekin af því.
* Setjið hettuglasið með millistykkinu varlega á hreint vinnusvæðið. Farið varlega þannig að það detti ekki. **EKKI** snerta millistykkið.



**smellur**

* Undirbúið sprautuna með því að opna að hluta til þann enda pakkningarinnar sem er næst hvíta stimplinum.
* Rífið gegnsæju pakkninguna nægjanlega mikið til þess að hvíti stimpillinn verði sýnilegur, án þess að taka sprautuna úr pakkningunni.
* Haldið á sprautupakkningunni og dragið hvíta stimpilinn **RÓLEGA** út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt (til dæmis ef ávísaður skammtur er 0,5 ml er hvíti stimpillinn dreginn út að 0,6 ml). Dragið ALDREI lengra en að 0,9 ml sama hver ávísaður skammtur er.
* Skammturinn er stilltur í síðari liðum.
* **EKKI** draga hvíta stimpilinn alveg úr sprautunni.

**ATHUGIÐ:**

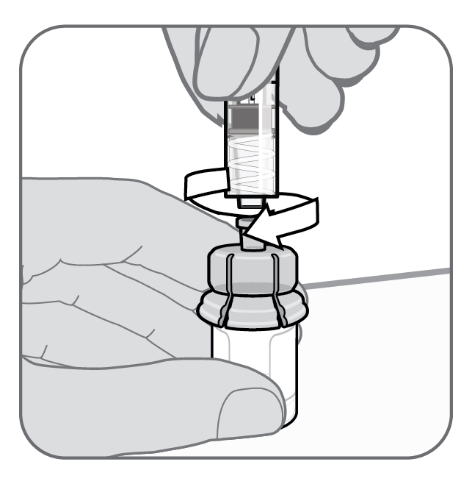
Ef hvíti stimpillinn er dreginn alveg úr sprautunni á að farga henni og hafa samband við lækninn

sem útvegar Amsparity og fá aðra í staðinn. **EKKI** reyna að setja hvíta stimpilinn inn aftur.

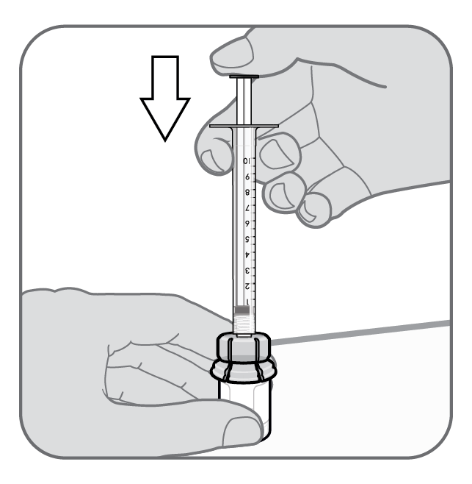


Skammtur + 0,1 ml

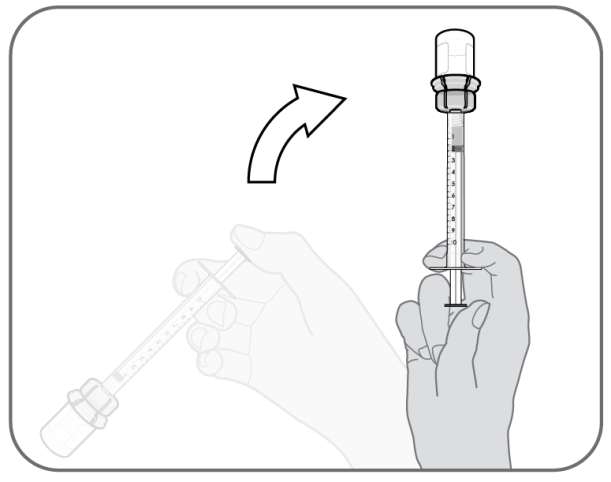
* **EKKI** nota hvíta stimpilinn til að ná sprautunni úr pakkningunni. Haldið um sprautuna á kvarðaða svæðinu og takið sprautuna úr pakkningunni. **EKKI** leggja sprautuna niður.
* Haldið þéttingsfast um millistykkið og setjið op sprautunnar í millistykki hettuglassins og snúið sprautunni réttsælis með annarri hendi þar til sprautan er föst. **EKKI** herða of mikið.



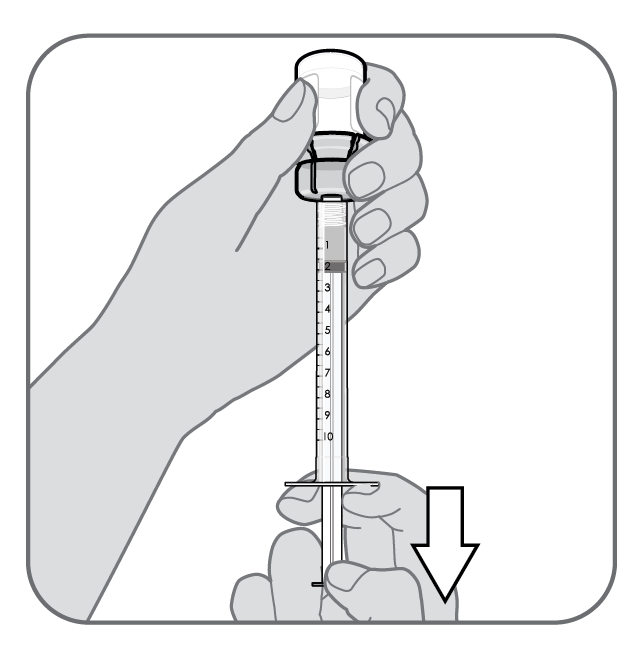
* Meðan hettuglasinu er haldið er hvíta stimplinum þrýst alveg niður. Þetta skref er mikilvægt til þess að fá réttan skammt.



* Haldið hvíta stimplinum inni og snúið hettuglasinu og sprautunni á hvolf.



* Togið hvíta stimpilinn **RÓLEGA** út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt. Þetta er mikilvægt til þess að fá réttan skammt. Stillt er á rétt rúmmál fyrir ávísaðan skammt í skrefi 4, Skammtur undirbúinn. Ef ávísaður skammtur er t.d. 0,5 ml, er hvíti stimpillinn dreginn út að 0,6 ml. Hægt er að sjá vökvann í hettuglasinu fara upp í sprautuna.



* Ýtið hvíta stimplinum alla leið til að þrýsta vökvanum aftur í hettuglasið. Aftur er hvíti stimpillinn **RÓLEGA** togaður út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt, þetta er mikilvægt til þess að fá réttan skammt og mikilvægt til þess að koma í veg fyrir loftbólur eða loft í vökvanum. Stillt er á rétt rúmmál fyrir ávísaðan skammt í skrefi 4, Skammtur undirbúinn.



* Ef loftbólur eða loft er sjáanlegt í vökvanum í sprautunni má endurtaka þennan hluta allt að þrisvar sinnum. **EKKI** hrista sprautuna.

**ATHUGIÐ:**

Ef stimpillinn er dreginn alveg úr sprautunni á að farga henni og hafa samband við lækninn sem útvegar Amsparity og fá aðra í staðinn. **EKKI** reyna að setja stimpilinn inn aftur.

* Millistykki hettuglassins er fjarlægt með því að halda um kvarðaða svæði sprautunnar og hún höfð upprétt og millistykkið skrúfað af með hinni hendinni. Verið viss um að fjarlægja millistykki hettuglassins ásamt hettuglasinu frá sprautunni. **EKKI** snerta op sprautunnar.



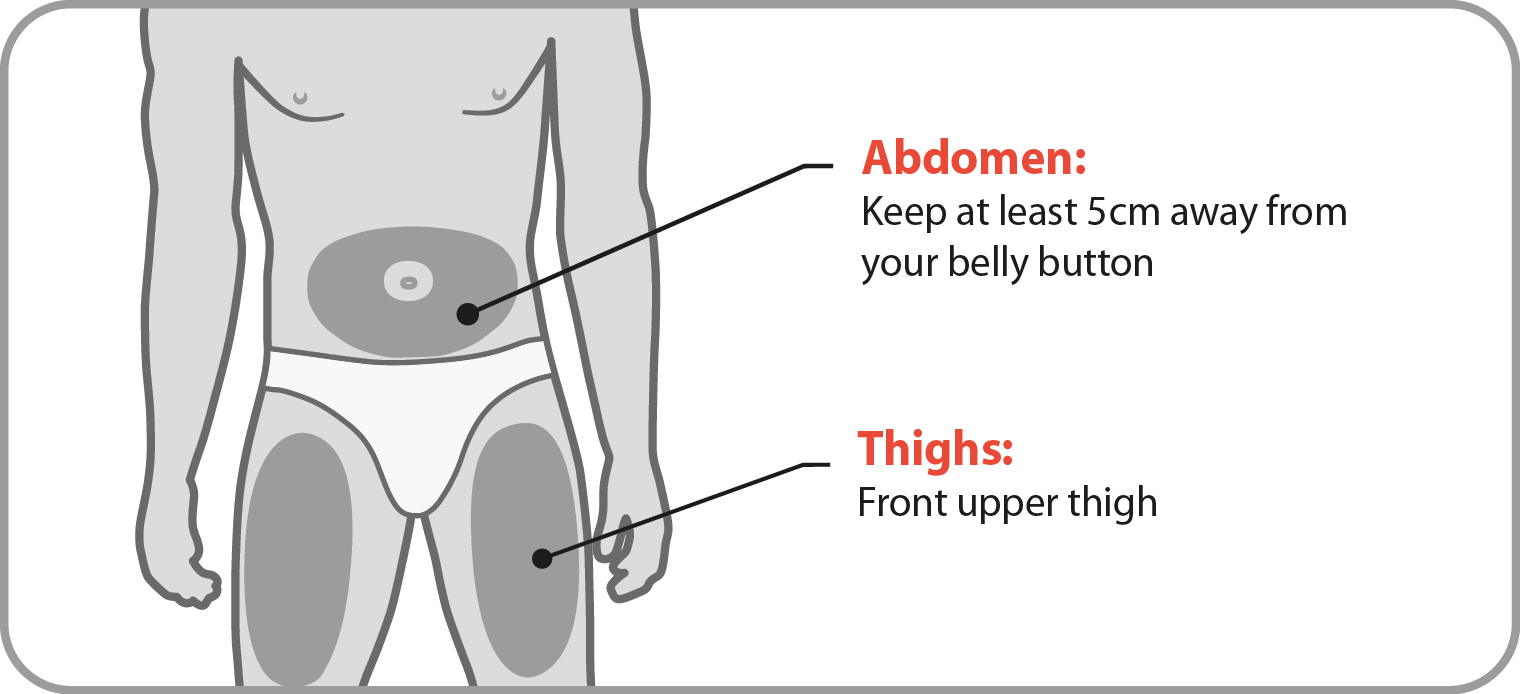
* Ef stór loftbóla eða loft er sjáanlegt við op sprautunnar, ýtið þá hvíta stimplinum **RÓLEGA** inn í sprautuna þar til vökvi nær fram í sprautuna. **EKKI** ýta hvíta stimplinum framhjá skammtastöðunni.
* Til dæmis, ef ávísaður skammtur er 0,5 ml, **EKKI** ýta hvíta stimplinum framhjá 0,5 ml strikinu.
* Athugið hvort vökvinn sem eftir er í sprautunni sé að minnsta kosti ávísaður skammtur. Ef það sem eftir er, er minna en ávísaður skammtur á **EKKI** að nota sprautuna og hafa samband við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.
* Taktu nálarpakkninguna upp með lausu hendinni þannig að gula spraututengið snúi niður.
* Sprautunni er haldið uppréttri og sprautuopið er sett inn í gula spraututengið, sprautunni er snúið eins og örin á myndinni gefur til kynna þar til hún er föst. Nálin er nú föst við sprautuna.



* Takið nálarpakkninguna af en **EKKI** fjarlægja gegnsæju nálarhettuna.
* Látið sprautuna á hreint vinnusvæðið. Finnið stungustað og undirbúið skammt tafarlaust.

1. **Val og undirbúningur á stungustað**

* Veljið stungustað á læri eða kvið. **EKKI** nota sama stað og notaður var fyrir síðustu inndælingu.
* Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.



**Læri**

Framanvert efra læri

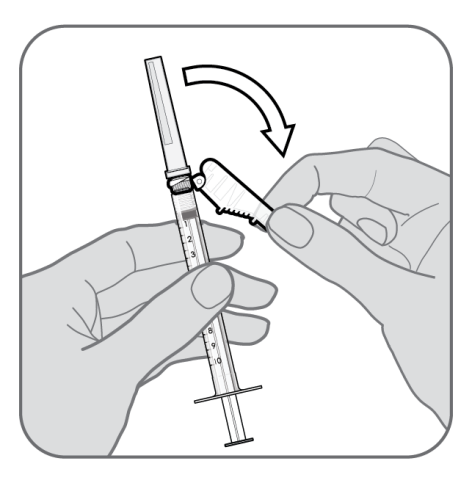
**Kviður**

Haldið a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla

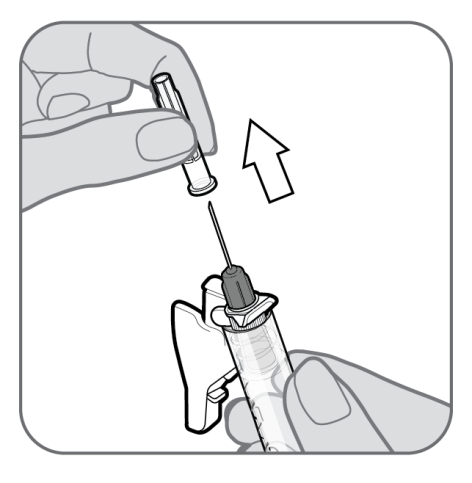
* **EKKI** gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marin eða hörð. Það getur gefið til kynna að um sýkingu sé að ræða og því skal hafa samband við lækninn.
  + Ef barnið er með sóra skaltu ekki dæla í húðsvæði sem eru upphleypt, þykk, rauð, hreistrug eða með sár.
* Til að minnka líkur á sýkingu á að þurrka stungustaðinn með hinni sprittþurrkunni. EKKI snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

1. **Skammtur undirbúinn**

* Takið sprautuna upp þannig að nálin vísi upp.
* Notið hina hendina til að setja bleiku nálarhlífina niður í átt að sprautunni.



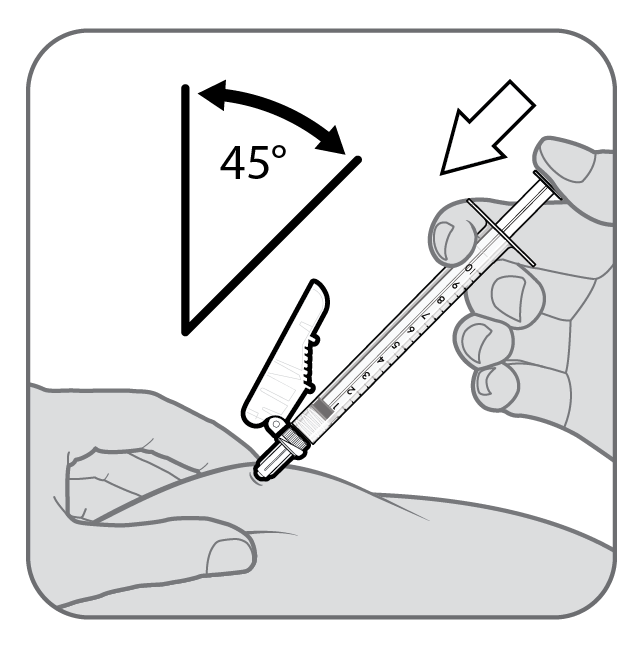
* Fjarlægið gegnsæju nálarhettuna með því að toga hana upp með hinni hendinni.



* Nálin er hrein.
* Snertið **EKKI** nálina.
* Setjið sprautuna **EKKI** niður eftir að gegnsæja nálarhettan hefur verið fjarlægð.
* **EKKI** reyna að setja gegnsæju nálarhettuna aftur á nálina.
* Haldið sprautunni í augnhæð þannig að nálin snúi upp til að sjá magnið greinilega. Gætið þess að fá ekki lyfjalausnina í augað.
* Athugið aftur ávísað magn.
* Ýtið hvíta stimpilinn varlega inn í sprautuna þar til sprautan inniheldur ávísað magn af vökva. Umfram magn af vökva fer út um nálina þegar þrýst er á hvíta stimpilinn. **EKKI** þurrka af nálinni eða sprautunni.

1. **Inndæling Amsparity**

* Með lausu hendinni á að taka varlega um hreint svæði húðarinnar og halda ákveðið í það.
* Haldið sprautunni í 45 gráðu halla við húðina með hinni hendinn.
* Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.
* Sleppið húðinni.
* Þrýstið hvíta stimplinum niður með hægum og jöfnum þrýstingi þar til sprautan er tóm.
* Þegar sprautan hefur verið tæmd skal draga nálina úr húðinni með því að halda henni í sama halla og þegar henni var stungið inn.
* Athugið að ekkert lyf sé eftir í sprautunni.



* Ýtið bleiku nálarhlífinni varlega upp yfir nálina og setjið sprautuna með nálinni á vinnusvæðið. **EKKI** setja gegnsæju nálarhettuna aftur á nálina.



* Notið bút af grisju til að þrýsta á stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur komið fram. **EKKI** nudda stungustaðinn. Notið plástur ef þarf.

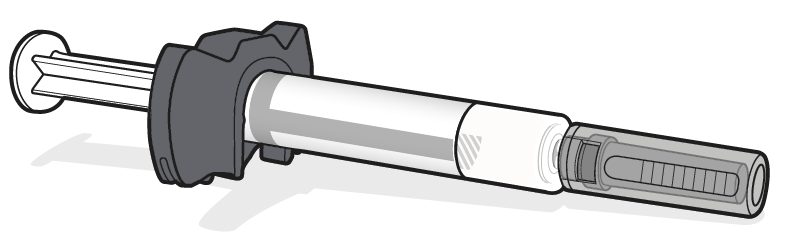
1. **Förgun þess sem notað var við inndælinguna**

* Þú þarft sérstakt ílát undir úrgang, t.d eins og notað er undir beitt og oddhvöss áhöld eða samkvæmt leiðbeiningum læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings.
* Láttu sprautuna með nálinni, hettuglasið og millistykkið í sérstakt ílát undir oddhvassa hluti. EKKI fleygja þessu með venjulegum heimilisúrgangi.
* Sprautuna, nálina, hettuglasið og millistykkið MÁ ALDREI nota aftur.
* Geymið ílátið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
* Fleygið öllu öðru með venjulegum heimilisúrgangi.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**

adalimumab



**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Amsparity og á meðan meðferð með Amsparity stendur. Hafðu áminningarkortið með þér.
* Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
* Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Amsparity

3. Hvernig nota á Amsparity

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Amsparity

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað**

Amsparity inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Amsparity er ætlað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

• iktsýki

• sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum

• festumeinstengdri liðagigt hjá börnum

• hryggikt

• áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

• sóraliðabólgu

• sóra

• graftarmyndandi svitakirtlabólgu

• Crohns sjúkdómi

• sáraristilbólgu

• æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Amsparity, adalimumab, er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast TNFα, hamlar Amsparity verkun þessog dregur úr bólgu sem fylgir þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Amsparity er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Amsparity til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Amsparity til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Amsparity getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

Yfirleitt er Amsparity notað með metotrexati. Ef læknirinn telur að metotrexat henti ekki, má gefa Amsparity eingöngu.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Amsparity er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára. Sjúklingar fá hugsanlega fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fá sjúklingar Amsparity til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum.

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast við bein.

Amsparity er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, svo sem metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fá sjúklingar Amsparity til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Amsparity er notað hjá fullorðnum til meðferðar við þessum sjúkdómum. Þeir sem eru með hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, færð þú Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Amsparity er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Amsparity getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Amsparity er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Amsparity er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglingum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvarandi og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Amsparity er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Amsparity getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Amsparity.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Amsparity er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára.

Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Amsparity notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Amsparity er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, verður Amsparity notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar hjá fullorðnum og börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Bólgan getur valdið skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Amsparity dregur úr þessum bólgum.

Amsparity er notað til meðferðar hjá

* + fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
  + börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, færð þú Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

**2. Áður en byrjað er að nota Amsparity**

**Ekki má nota Amsparity**

* + ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
  + ef þú ert með alvarlegar sýkingar, þ.m.t. virka berkla, sýklasótt (blóðeitrun) eða tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast veikluðum vörnum líkamans). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
  + ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Amsparity er notað.

Mikilvægt er að þú og læknirinn skráið vöruheiti og lotunúmer lyfsins.

Ofnæmisviðbrögð

* + Ef þú ert með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Amsparity og hafa tafarlaust samband við lækninn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

* + Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Amsparity hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.
  + Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Amsparity stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar smitberandi lífverur) og blóðsýking. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Berklar

* Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Amsparity hefst. Þetta felur í sér ítarlegt mat, meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkortið.
* Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla.
* Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð.
* Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Ferðalög / endurteknar sýkingar

* Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
* Segðu lækninum frá því ef þú ert með endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
  + Þú átt að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Amsparity stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Lifrarbólgu B veira

* Segðu lækninum frá því ef þú berð í þér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrarbólgu B. Adalimumab getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera með sér veiruna. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

Eldri en 65 ára

* Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Amsparity. Þú og læknirinn eigið að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Amsparity stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerð eða aðgerðir í munnholi

* Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef þú notar Amsparity. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Afmýlingarsjúkdómur

* Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fáir eða haldir áfram að fá Amsparity. Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

* Ákveðin bóluefni innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómsvaldandi bakteríur eða veirur sem geta valdið sýkingum og þau skal ekki nota meðan á meðferð með Amsparity stendur. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Amsparity er hafin. Ef þú færð Amsparity á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækninn og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

* Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú ert með væga hjartabilun og þú ert í meðferð með Amsparity þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn.

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

* Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þrálátan hita eða fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölir eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

* Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNFα blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (krabbamein sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Amsparity. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Amsparity.

* Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækninn.
* Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNFα blokka. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNFα blokka henti þér.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

* Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Amsparity leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

**Notkun annarra lyfja samhliða Amsparity**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Amsparity ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki skal nota Amsparity með lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samhliða gjöf adalimumabs og annarra TNF‑blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.

Amsparity skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.

Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.

Nota má Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Ef þú færð Amsparity á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

**Akstur og notkun véla**

Amsparity getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Amsparity.

**Amsparity inniheldur pólýsorbat 80**

Lyfið inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í áfylltri sprautu, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef barnið er með þekkt ofnæmi.

**Amsparity inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**3. Hvernig nota á Amsparity**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Amsparity ef þú þarft annan skammt.

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Amsparity. Nota má Amsparity eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Amsparity má vera að læknirinn ákveði að gefa 40 mg af adalimumabi í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn, unglingar og fullorðnir með sjálfvakta fjölliðagigt

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn frá 2 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku.

Börn, unglingar og fullorðnir með festumeinstengda liðagigt

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sóra

Venjulegur skammtur handa fullorðnum með sóra er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku, viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Þú skalt halda áfram að sprauta þig með Amsparity eins lengi og læknirinn hefur sagt þér. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með skellusóra

*Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með graftarmyndandi svitakirtlabólgu

Venjulegur skammtur við graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar (sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag), fylgt á eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sótthreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

*Börn og unglingar frá 6 til 17 ára aldri sem vega minna en 40 kg*

Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi 80 mg upphafsskammti (tvær 40 mg inndælingar á sama deginum) sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Byggt á svöruninni gæti læknir barnsins aukið skammtatíðni í 20 mg vikulega.

*Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem eru 40 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi 160 mg upphafsskammti (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun Amsparity handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð), síðan 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg (sem ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir fá 40 mg aðra hverja viku skulu halda áfram með ávísuðum skammti.

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 160 mg (sem fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í upphafi sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir fá 80 mg aðra hverja viku skulu halda áfram með ávísuðum skammti.

Fullorðnir með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Venjulegur skammtur hjá fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Amsparity eins lengi og læknirinn hefur sagt þér.

Við æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar má áfram nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið á meðan Amsparity er notað. Amsparity má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru minna en 30 kg*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

**Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Nánari leiðbeininar um hvernig sprauta á Amsparity, notkunarleiðbeiningar, er að finna í lok þessa fylgiseðils.**

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um:**

Ef þú sprautar Amsparity oftar en mælt er fyrir um fyrir slysni skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og skýra frá því að þú hafir fengið meira en mælt er fyrir um. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Amsparity:**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Amsparity skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

**Ef hætt er að nota Amsparity**

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Amsparity. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

**Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar,** ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum:

* alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
* bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
* öndunar-, kyngingarerfiðleikar
* mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

* einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát, slappleiki, þreyta eða hósti
* einkenni um taugakvilla, svo sem náladofi, doði, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
* einkenni um húðkrabbamein, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
* einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir, sem hafa komið fram við notkun adalimumabis

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
* sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
* höfuðverkur
* kviðverkur
* ógleði og uppköst
* útbrot
* vöðva- eða liðverkir.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
* sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
* húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
* eyrnasýking
* munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
* sýkingar í kynfærum
* þvagfærasýking
* sveppasýking
* sýking í liðum
* góðkynja æxli
* húðkrabbamein
* ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
* vökvaskortur
* skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
* kvíði
* svefnörðugleikar
* skyntruflanir eins og náladofi eða doði
* mígreni
* einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
* sjóntruflanir
* augnbólga
* bólga í augnloki og bólga í auga
* svimi
* tilfinning um hraðan hjartslátt
* hár blóðþrýstingur
* hitaroði
* margúll (bólguhersli með blóðstorknun)
* hósti
* astmi
* mæði
* blæðingar frá meltingarvegi
* meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
* vélindabakflæði
* sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
* kláði
* útbrot með kláða
* mar
* húðbólgur (eins og exem)
* brotnar neglur á fingrum og tám
* aukin svitamyndun
* hárlos
* ný tilvik eða versnun sóra
* vöðvakrampar
* blóð í þvagi
* nýrnavandamál
* brjóstverkur
* bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur því að vefir þrútna)
* hiti
* fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
* skert sáragræðsla.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar) (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
* sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
* augnsýkingar
* bakteríusýkingar
* sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
* krabbamein, þ.m.t. krabbamein sem hafa áhrif á vessakerfi (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
* ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem kvilli sem kallast sarklíki)
* æðabólga
* skjálfti
* taugakvilli (taugaskemmd)
* heilablóðfall
* tvísýni
* heyrnartap, suð fyrir eyrum
* hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
* hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
* hjartaáfall
* ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
* lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
* blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
* fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
* brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
* kyngingarerfiðleikar
* andlitsbjúgur (þroti í andliti)
* gallblöðrubólga, gallsteinar
* fitulifur (fitusöfnun í lifrarfrumum)
* nætursviti
* ör
* óeðlilegt niðurbrot vöðva
* rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
* svefntruflanir
* getuleysi
* bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
* veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
* heila- og mænusigg
* taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain‑Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
* hjartað hættir að slá
* bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
* gatmyndun í þörmum
* lifrarbólga
* endurvirkjun lifrarbólgu B
* sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
* æðabólga í húð
* Stevens‑Johnson heilkenni (lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og útbrotum með blöðrum)
* bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
* regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
* heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
* ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
* húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

* T‑frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
* Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
* Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
* lifrarbilun
* versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
* þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast fá í blóði
* rauð blóðkorn mælast fá í blóði
* hækkuð blóðfita
* hækkuð lifrarensím.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
* blóðflögur mælast fáar í blóði
* hækkuð þvagsýra í blóði
* óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
* kalsíum mælist lágt í blóði
* fosfat mælist lágt í blóði
* hár blóðsykur
* laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
* sjálfsmótefni mælast í blóði.
* kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fá í blóði.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Amsparity**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Amsparity áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varinn gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 30 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lækninum eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Amsparity inniheldur**

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Amsparity inniheldur pólýsorbat 80“ og „Amsparity inniheldur natríum“).

**Lýsing á útliti Amsparity áfylltrar sprautu og pakkningastærðir**

Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Amsparity áfyllta sprautan er úr gleri og inniheldur tæra, litlausa til mjög ljósbrúna lausn af adalimumabi. Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfylltar sprautur ætlaðar sjúklingi til notkunar ásamt 2 (1 auka), 2, 4 eða 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Amsparity getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

**Markaðsleyfishafi**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**Framleiðandi**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http: <https://www.ema.europa.eu>.

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Amsparity (adalimumab)

40 mg/0,8 ml

Stakskammta áfyllt sprauta, til inndælingar undir húð

**Geymið fylgiseðilinn. Í þessum leiðbeiningum er útskýrt skref fyrir skref hvernig undirbúa skal og gefa inndælingu**

**Geymið Amsparity áfylltu sprautuna í kæli við 2°C til 8°C.**

**Geymið Amsparity áfylltu sprautuna í upprunalegri öskju þar til hún er notuð til varnar gegn beinu sólarljósi.**

**Ef þörf krefur, til dæmis á ferðalögum, má geyma Amsparity áfyllta sprautu við stofuhita allt að 30°C í að hámarki 30 sólarhringa.**

**Geymið Amsparity, búnaðinn fyrir inndælinguna og öll önnur lyf þar sem börn ná ekki til.**

Amsparitystungulyf er afgreitt í einnota áfylltri sprautu sem inniheldur stakan lyfjaskammt.

**Ekki** reyna að sprauta þig með Amsparity fyrr en þú hefur lesið og skilið notkunarleiðbeiningarnar. Ef læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur ákveður að þú eða ummönnunaraðili getir sprautað þig með Amsparity heima, eigið þið að fá þjálfun í að útbúa og sprauta Amsparity á réttan hátt.

Einnig er mikilvægt að þú ræðir við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing til að vera viss um að þú skiljir fyrirmælin um skömmtun Amsparity. Til þess að hjálpa þér að muna hvenær gefa á Amsparity, getur þú merkt inn á dagatalið fram í tímann. Leitað ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef ekki er ljóst hvernig gefa á Amsparity.

Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælingu Amsparity sjálfur/sjálf eða falið hana ummönnunaraðila.

**1. Nauðsynlegur búnaður**

* Eftirtalinn búnaður er nauðsynlegur fyrir hverja Amsparity inndælingu. Finnið hreint, slétt yfirborð til að setja búnaðinn á.
* 1 Amsparity áfyllt sprauta í bakka, í öskjunni
* 1 sprittþurrka, í öskjunni
* 1 bómullarhnoðri eða grisja (fylgir ekki í Amsparity öskjunni)
* Hentugt ílát undir oddhvassa hluti (fylgir ekki í Amsparity öskjunni).

**Áríðandi:** Leitaðu ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef þörf er á frekari upplýsingum um Amsparity áfylltu sprautuna eða lyfið.



stimpill

bolur

nálarhlíf

gluggi

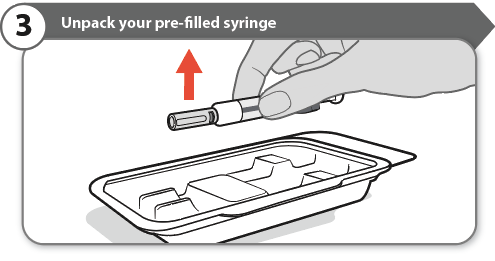
fyrningardagsetning

ÁÁÁÁ MMM DD

**2. Undirbúningur**

* Takið Amsparity öskjuna ú kælinum.
* Opnið öskjuna og takið bakkann með áfylltu sprautunni út.
* Athugið öskjuna og bakkann; **ekki** nota lyfið ef:
  + fyrningardagsetningin er liðin
  + það hefur frosið eða þiðnað
  + það hefur dottið, jafnvel þó það virðist óskemmt
  + það var tekið úr kæli fyrir meira en 30 dögum
  + það virðist skemmt
  + innsiglið á nýrri öskju er rofið.
* Ef eitthvað af ofangreindu á við skaltu farga áfylltu sprautunni á sama hátt og notaðri sprautu. Þú þarft að fá nýja áfyllta sprautu til að sprauta þig með.
* Þvoið hendur með sápu og vatni og þurrkið þær alveg.

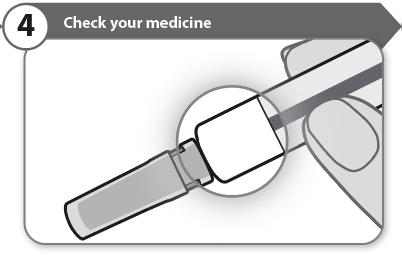
Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum um lyfið.



Takið áfylltu sprautuna úr umbúðunum

* Dragið pappírsinnsiglið af bakkanum.
* Takið 1 áfyllta sprautu úr bakkanum og setjið upprunalegu öskjuna með ónotuðum áfylltum sprautum aftur í kæli.
* **Ekki** nota sprautuna ef hún virðist skemmd.
* Nota má áfylltu sprautuna beint úr kælinum.
* Notkun áfylltu sprautunnar við stofuhita getur getur dregið úr sviða eða óþægindum. Þú skalt láta áfylltu sprautuna liggja við stofuhita, varða beinu sólarljósi, í 15 til 30 mínútur áður en inndælingin fer fram.
* **Ekki** fjarlægja nálarhlífina fyrr en þú ert tilbúin(n) fyrir inndælinguna.

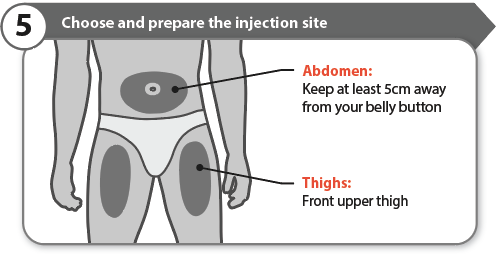
**Alltaf skal halda utan um bol áfylltu sprautunnar til að koma í veg fyrir skemmdir.**



Skoðið lyfið

* Skoðið lyfið vandlega í glugganum.
* Hallið sprautunni varlega fram og aftur meðan lyfið er skoðað.
* **Ekki** hrista áfylltu sprautuna. Hristingur getur skemmt lyfið.
* Gætið þess að lyfið í áfylltu sprautunni sé tært og litlaust til mjög ljósbrúnt og laust við flögur eða agnir. Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur í glugganum. **Ekki** reyna að fjarlægja loftbólur.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum.



**Læri**

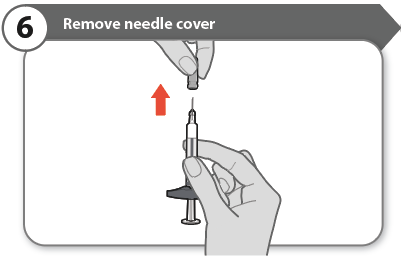
Framanvert efra læri

**Kviður**

Haldið a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla

Veljið og undirbúið stungustað

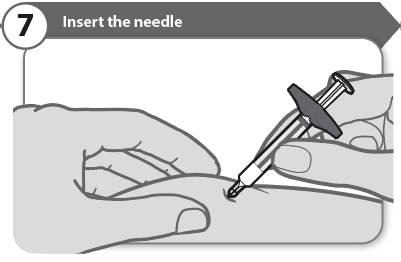
* Veljið nýjan stungustað í hvert sinn sem inndæling er gefin.
* **Ekki** dæla í beinaber svæði eða í húð sem er marin, rauð, aum eða hörð. Forðast skal að dæla inn á svæði með örum eða sliti.
* Ef þú ert með sóra skaltu ekki dæla í húðsvæði sem eru upphleypt, þykk, rauð, hreistrug eða með sár.
* **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt
* Þurrkaðu stungustaðinn með sprittþurrku.
* Láttu stungustaðinn þorna.



Fjarlægið nálarhlífina

* Haltu utan um bol áfylltu sprautunnar. Dragðu nálarhlífina varlega beint af og frá líkamanum þegar þú ert tilbúin(n) að dæla lyfinu inn.
* Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af lyfinu á nálaroddinum þegar nálarhlífin er fjarlægð.
* Fargaðu nálarhlífinni í ílát fyrir oddhvassa hluti.

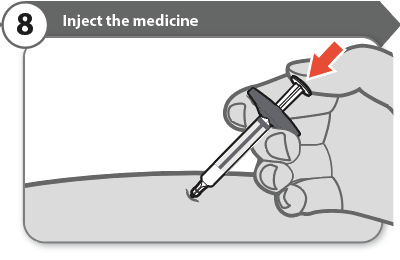
**Athugið:** Gættu varúðar þegar áfyllta sprautan er meðhöndluð til að forðast nálarstungu fyrir slysni.



Stingið nálinni inn

* Klíptu varlega í húðfellingu á hreinsa inndælingarsvæðinu.
* Stingdu nálinni að fullu inn í húðina, við 45 gráðu horn, eins og sýnt er.
* Þegar nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni.

**Áríðandi: Ekki** stinga nálinni aftur inn. Ef nálinni hefur verið stungið í húðina og þú ákveður að nota annan stungustað, þarf að nota nýja áfyllta sprautu.

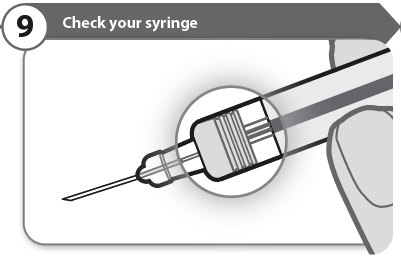


Dælið lyfinu inn

* Þrýstu stimplinum alla leið niður með hægum og jöfnum þrýstingi þar til bolurinn er tómur. Venjulega tekur 2 til 5 sekúndur að gefa skammtinn.

**Athugið:** Mælt er með því að halda áfylltu sprautunni í húðinni í 5 sekúndur til viðbótar eftir að búið er að þrýsta stimplinum alla leið niður.

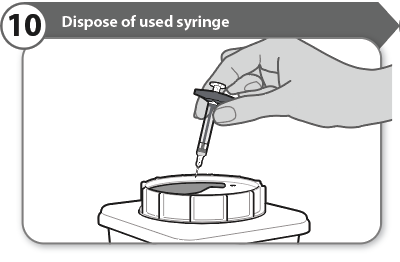
* Dragið nálina úr húðinni við sama horn og hún fór inn.



Skoðið sprautuna

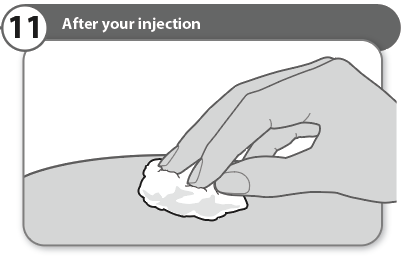
* Athugið að ekkert lyf sé eftir í áfylltu sprautunni.
* **Aldrei má stinga nálinni aftur inn.**
* **Aldrei má setja hlífina aftur á sprautuna.**

**Athugið:** Ef grái tappinn er ekki í stöðunni sem sýnd er, getur verið að þú hafir ekki dælt inn öllu lyfinu. Talaðu tafarlaust við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.



Fargið notuðu sprautunni

* Fargið sprautunni strax eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur mælt fyrir um og í samræmi við gildandi heilbrigðis- og öryggisreglur.



Eftir inndælinguna

* Skoðið inndælingarstaðinn vel. Ef blóð er sjáanlegt skal nota hreinan bómullarhnoðra eða grisju til að þrýsta létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur.
* **Ekki** nudda stungustaðinn.

**Athugið:** Geymið ónotaðar sprautur í kæli í upprunalegum umbúðum.

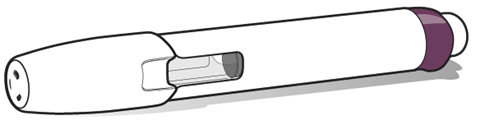
Sjá

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling**

**Amsparity 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**

adalimumab



**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

* Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
* Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Amsparity og á meðan meðferð með Amsparity stendur. Hafðu áminningarkortið með þér.
* Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
* Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
* Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað

2. Áður en byrjað er að nota Amsparity

3. Hvernig nota á Amsparity

4. Hugsanlegar aukaverkanir

5. Hvernig geyma á Amsparity

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**1. Upplýsingar um Amsparity og við hverju það er notað**

Amsparity inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Amsparity er ætlað til meðferðar við eftirfarandi bólgusjúkdómum:

• iktsýki

• sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum

• festumeinstengdri liðagigt hjá börnum

• hryggikt

• áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

• sóraliðabólgu

• sóra

• graftarmyndandi svitakirtlabólgu

• Crohns sjúkdómi

• sáraristilbólgu

• æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Amsparity, adalimumab, er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast TNFα, hamlar Amsparity verkun þessog dregur úr bólgu sem fylgir þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Amsparity er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Amsparity til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Amsparity til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Amsparity getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

Yfirleitt er Amsparity notað með metotrexati. Ef læknirinn telur að metotrexat henti ekki, má gefa Amsparity eingöngu.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Amsparity er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára. Sjúklingar fá hugsanlega fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fá sjúklingar Amsparity til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum.

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum

Festumeinstengd liðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast við bein.

Amsparity er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, svo sem metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fá sjúklingar Amsparity til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Amsparity er notað hjá fullorðnum til meðferðar við þessum sjúkdómum. Þeir sem eru með hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, færð þú Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Amsparity er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Amsparity getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Amsparity er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Amsparity er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglingum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvarandi og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Amsparity er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Amsparity getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Amsparity.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Amsparity er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára.

Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Amsparity notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Amsparity er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá husanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, verður Amsparity notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar hjá fullorðnum og börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Bólgan getur valdið skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Amsparity dregur úr þessum bólgum.

Amsparity er notað til meðferðar hjá

* + fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
  + börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum, færð þú Amsparity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

**2. Áður en byrjað er að nota Amsparity**

**Ekki má nota Amsparity**

* + ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
  + ef þú ert með alvarlegar sýkingar, þ.m.t. virka berkla, sýklasótt (blóðeitrun) eða tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast veikluðum vörnum líkamans). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
  + ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Amsparity er notað.

Mikilvægt er að þú og læknirinn skráið vöruheiti og lotunúmer lyfsins.

Ofnæmisviðbrögð

* + Ef þú ert með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Amsparity og hafa tafarlaust samband við lækninn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

* + Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Amsparity hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.
  + Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Amsparity stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar smitberandi lífverur) og blóðsýking. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Berklar

* Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Amsparity hefst. Þetta felur í sér ítarlegt mat, meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkortið.
* Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla.
* Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð.
* Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Ferðalög / endurteknar sýkingar

* Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
* Segðu lækninum frá því ef þú ert með endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
* Þú átt að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Amsparity stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Lifrarbólgu B veira

* Segðu lækninum frá því ef þú berð í þér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrarbólgu B. Adalimumab getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera með sér veiruna. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

Eldri en 65 ára

* Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Amsparity. Þú og læknirinn eigið að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Amsparity stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerð eða aðgerðir í munnholi

* Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef þú notar Amsparity. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Amsparity.

Afmýlingarsjúkdómur

* Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fáir eða haldir áfram að fá Amsparity. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

* Ákveðin bóluefni innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómsvaldandi bakteríur eða veirur sem geta valdið sýkingum og þau skal ekki nota meðan á meðferð með Amsparity stendur. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Amsparity er hafin. Ef þú færð Amsparity á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

* Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú ert með væga hjartabilun og þú ert í meðferð með Amsparity þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn.

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

* Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þrálátan hita eða fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölir eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

* Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNFα blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (krabbamein sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Amsparity. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Amsparity.
* Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækninn.
* Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNFα blokka. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNFα blokka henti þér.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

* Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Amsparity leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

**Notkun annarra lyfja samhliða Amsparity**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Amsparity ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki skal nota Amsparity með lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samhliða gjöf adalimumabs og annarra TNF‑blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

**Meðganga og brjóstagjöf**

Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.

Amsparity skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.

Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.

Nota má Amsparity meðan á brjóstagjöf stendur.

Ef þú færð Amsparity á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Amsparity á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

**Akstur og notkun véla**

Amsparity getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Amsparity.

**Amsparity inniheldur pólýsorbat 80**

Lyfið inniheldur 0,16 mg af pólýsorbat 80 í hverjum 0,8 ml stökum skammti í áfylltum lyfjapenna, sem jafngildir 0,2 mg/ml af pólýsorbat 80. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækninn vita ef barnið er með þekkt ofnæmi.

**Amsparity inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

**3. Hvernig nota á Amsparity**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Amsparity ef þú þarft annan skammt.

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Amsparity. Nota má Amsparity eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Amsparity má vera að læknirinn ákveði að gefa 40 mg af adalimumabi í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn, unglingar og fullorðnir með sjálfvakta fjölliðagigt

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn frá 2 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku.

Börn, unglingar og fullorðnir með festumeinstengda liðagigt

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sóra

Venjulegur skammtur handa fullorðnum með sóra er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku, viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Þú skalt halda áfram að sprauta þig með Amsparity eins lengi og læknirinn hefur sagt þér. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með skellusóra

*Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 20 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með graftarmyndandi svitakirtlabólgu

Venjulegur skammtur við graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar (sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Amsparity er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag), fylgt á eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sótthreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

*Börn og unglingar frá 6 til 17 ára aldri sem vega minna en 40 kg*

Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi 80 mg upphafsskammti (tvær 40 mg inndælingar á sama deginum) sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Byggt á svöruninni gæti læknir barnsins aukið skammtatíðni í 20 mg vikulega.

*Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem eru 40 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi 160 mg upphafsskammti (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun Amsparity handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð), síðan 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef fullnægjandi svörun er ekki náð með þessum skammti, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg (sem ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir fá 40 mg aðra hverja viku skulu halda áfram með ávísauðum skammti.

*Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 160 mg (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í upphafi sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir fá 80 mg aðra hverja viku skulu halda áfram með ávísuðum skammti.

Fullorðnir með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Venjulegur skammtur hjá fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Amsparity eins lengi og læknirinn hefur sagt þér.

Við æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar má áfram nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið á meðan Amsparity er notað. Amsparity má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru minna en 30 kg*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Venjulegur skammtur af Amsparity er 40 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

**Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Amsparity er gefið með inndælingu undir húð.

**Nánari leiðbeininar um hvernig sprauta á Amsparity, notkunarleiðbeiningar, er að finna í lok þessa fylgiseðils.**

**Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um:**

Ef þú sprautar Amsparity oftar en mælt er fyrir um fyrir slysni skaltu hringja í lækninn eða lyfjafræðing og skýra frá því að þú hafir fengið meira en mælt er fyrir um. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Amsparity:**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Amsparity skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

**Ef hætt er að nota Amsparity**

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Amsparity. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Amsparity.

**Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar,** ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum:

* alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
* bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
* öndunar-, kyngingarerfiðleikar
* mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi

* einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát, slappleiki, þreyta eða hósti
* einkenni um taugakvilla, svo sem náladofi, doði, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
* einkenni um húðkrabbamein, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
* einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir, sem hafa komið fram við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
* sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
* höfuðverkur
* kviðverkur
* ógleði og uppköst
* útbrot
* vöðva- eða liðverkir.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
* sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
* húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
* eyrnasýking
* munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
* sýkingar í kynfærum
* þvagfærasýking
* sveppasýking
* sýking í liðum
* góðkynja æxli
* húðkrabbamein
* ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
* vökvaskortur
* skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
* kvíði
* svefnörðugleikar
* skyntruflanir eins og náladofi eða doði
* mígreni
* einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
* sjóntruflanir
* augnbólga
* bólga í augnloki og bólga í auga
* svimi
* tilfinning um hraðan hjartslátt
* hár blóðþrýstingur
* hitaroði
* margúll (bólguhersli með blóðstorknun)
* hósti
* astmi
* mæði
* blæðingar frá meltingarvegi
* meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
* vélindabakflæði
* sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
* kláði
* útbrot með kláða
* mar
* húðbólgur (eins og exem)
* brotnar neglur á fingrum og tám
* aukin svitamyndun
* hárlos
* ný tilvik eða versnun sóra
* vöðvakrampar
* blóð í þvagi
* nýrnavandamál
* brjóstverkur
* bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur því að vefir þrútna)
* hiti
* fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
* skert sáragræðsla.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar) (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
* sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
* augnsýkingar
* bakteríusýkingar
* sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
* krabbamein, þ.m.t. krabbamein sem hafa áhrif á vessakerfi (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
* ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem kvilli sem kallast sarklíki)
* æðabólga
* skjálfti
* taugakvilli (taugaskemmd)
* heilablóðfall
* tvísýni
* heyrnartap, suð fyrir eyrum
* hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
* hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
* hjartaáfall
* ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
* lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
* blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
* fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
* brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
* kyngingarerfiðleikar
* andlitsbjúgur (þroti í andliti)
* gallblöðrubólga, gallsteinar
* fitulifur (fitusöfnun í lifrarfrumum)
* nætursviti
* ör
* óeðlilegt niðurbrot vöðva
* rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
* svefntruflanir
* getuleysi
* bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
* veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
* heila- og mænusigg
* taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain‑Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
* hjartað hættir að slá
* bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
* gatmyndun í þörmum
* lifrarbólga
* endurvirkjun lifrarbólgu B
* sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
* æðabólga í húð
* Stevens‑Johnson heilkenni (lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og útbrotum með blöðrum)
* bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
* regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
* heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
* ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
* húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

* T‑frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
* Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
* Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
* lifrarbilun
* versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
* þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast fá í blóði
* rauð blóðkorn mælast fá í blóði
* hækkuð blóðfita
* hækkuð lifrarensím.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

* hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
* blóðflögur mælast fáar í blóði
* hækkuð þvagsýra í blóði
* óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
* kalsíum mælist lágt í blóði
* fosfat mælist lágt í blóði
* hár blóðsykur
* laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
* sjálfsmótefni mælast í blóði.
* kalíum mælist lágt í blóði

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

* bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

* hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fá í blóði.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Amsparity**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum / þynnunni/ öskjunni á eftir EXP.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Amsparity áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 30°C) í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 30 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

**Amsparity inniheldur**

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histíndínhýdróklóriðeinhýdrat, súkrósi, tvínatríumedetattvíhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Amsparity inniheldur pólýsorbat 80“ og „Amsparity inniheldur natríum“).

**Lýsing á útliti Amsparity áfyllts lyfjapenna og pakkningastærðir**

Amsparity 40 mg stungulyf lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Amsparity áfyllti lyfjapenninn inniheldur tæra, litlausa til mjög ljósbrúna lausn af adalimumabi.

Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfyllta lyfjapenna ætlaða sjúklingi til notkunar ásamt 2 (1 auka), 2, 4 eða 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Amsparity getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

**Markaðsleyfishafi**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgía

**Framleiðandi**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská Republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http: <https://www.ema.europa.eu>.

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Amsparity (adalimumab)

Stakskammta áfylltur lyfjapenni

40 mg

til inndælingar undir húð

**Geymið fylgiseðilinn. Í þessum leiðbeiningum er útskýrt skref fyrir skref hvernig undirbúa skal og gefa inndælingu**

**Geymið Amsparity lyfjapennann í kæli við 2°C til 8°C.**

**Geymið Amsparity áfyllta lyfjapennann í upprunalegri öskju þar til hann er notaður til varnar gegn beinu sólarljósi.**

**Ef þörf krefur, til dæmis á ferðalögum, má geyma Amsparity lyfjapenna við stofuhita allt að 30°C í að hámarki 30 sólarhringa.**

**Geymið Amsparity, búnaðinn fyrir inndælinguna og öll önnur lyf þar sem börn ná ekki til.**

Amsparitystungulyf er afgreitt í einnota áfylltum lyfjapenna sem inniheldur stakan lyfjaskammt.

**Ekki** reyna að sprauta þig með Amsparity fyrr en þú hefur lesið og skilið notkunarleiðbeiningarnar. Ef læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur ákveður að þú eða umönnunaraðili geti sprautað þig með Amsparity heima, eigið þið að fá þjálfun í að útbúa og sprauta Amsparity á réttan hátt.

Einnig er mikilvægt að þú ræðir við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing til að vera viss um að þú skiljir fyrirmælin um skömmtun Amsparity. Til þess að hjálpa þér að muna hvenær gefa á Amsparity, getur þú merkt inn á dagatalið fram í tímann. Leitað ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef ekki er ljóst hvernig gefa á Amsparity.

Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælingu Amsparity sjálfur/sjálf eða falið hana ummönnunaraðila.

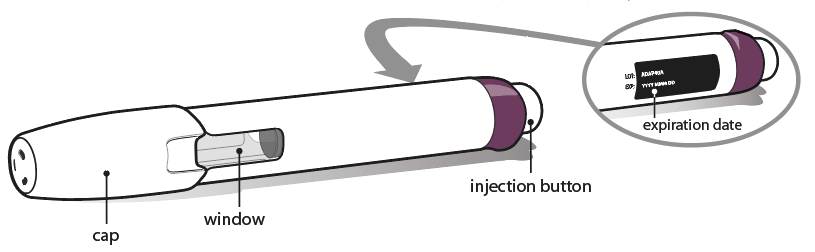
**1. Nauðsynlegur búnaður**

* Eftirtalinn búnaður er nauðsynlegur fyrir hverja Amsparity inndælingu. Finnið hreint, slétt yfirborð til að setja búnaðinn á.
  + 1 Amsparity lyfjapenni í öskjunni
  + 1 sprittþurrka, í öskjunni
  + 1 bómullarhnoðri eða grisja (fylgir ekki í Amsparity öskjunni)
* Hentugt ílát undir oddhvassa hluti (fylgir ekki í Amsparity öskjunni).

**Áríðandi:** Leitaðu ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi ef þörf er á frekari upplýsingum um Amsparity lyfjapennann eða lyfið.

**2. Undirbúningur**

* Takið Amsparity öskjuna úr kælinum.
* Takið úr henni 1 Amsparity lyfjapenna og sprittþurrkuna. Geymið lyfjapennann varinn beinu sólarljósi. Setjið upprunalegu öskjuna með ónotuðun lyfjapennum aftur í kæli.
* **Ekki** nota lyfið ef:
  + lyfjapenninn eða askjan með lyfjapennanum hefur dottið, jafnvel þó hann virðist óskemmdur
  + það hefur frosið eða þiðnað
  + það virðist skemmt
  + innsiglið á nýrri öskju er rofið
  + það var tekið úr kæli fyrir meira en 30 dögum
  + fyrningardagsetningin er liðin.
* Ef eitthvað af ofangreindu á við skaltu farga áfyllta lyfjapennanum á sama hátt og notuðum lyfjapenna. Þú þarft að fá nýjan áfylltan lyfjapenna til að sprauta þig með.
* Hægt er að nota lyfjapennann beint úr kælinum.
* Notkun lyfjapennans við stofuhita getur getur dregið úr sviða eða óþægindum. Þú skalt láta lyfjapennann liggja við stofuhita, varinn beinu sólarljósi, í 15 til 30 mínútur áður en inndælingin fer fram.
* Þvoið hendur með sápu og vatni og þurrkið þær alveg.
* **Ekki** fjarlægja lokið fyrr en þú ert tilbúin(n) fyrir inndælinguna.

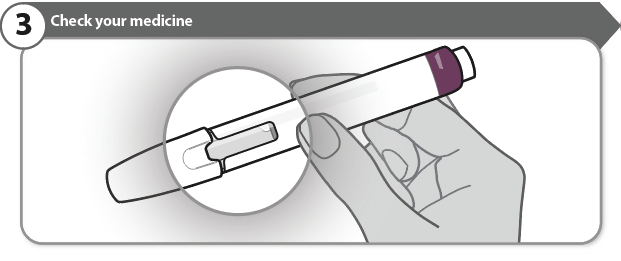


fyrningardagsetning

gluggi

inndælingarhnappur

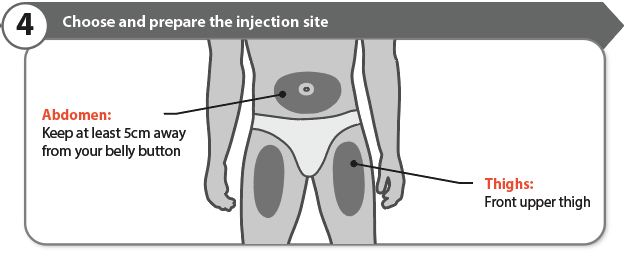
lok



Skoðið lyfið

* Skoðið lyfið vandlega í glugganum.
* Hallið lyfjapennanum varlega fram og aftur meðan lyfið er skoðað.
* Ekki hrista lyfjapennann. Hristingur getur skemmt lyfið.
* Gætið þess að lyfið í lyfjapennanum sé tært og litlaust til mjög ljósbrúnt og laust við flögur eða agnir. Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur í glugganum. **Ekki** reyna að fjarlægja loftbólur.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á upplýsingum um lyfið.



**Læri**

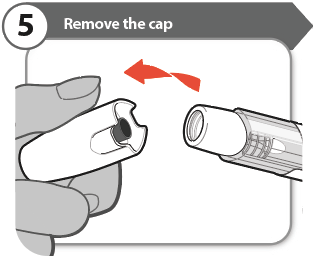
Framanvert efra læri

**Kviður**

Haldið a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla

Veljið og undirbúið stungustað

* Veljið nýjan stungustað í hvers sinn sem inndæling er gefin.
* **Ekki** dæla í beinaber svæði eða í húð sem er marin, rauð, aum eða hörð. Forðast skal að dæla inn á svæði með örum eða sliti.
  + Ef þú ert með sóra skaltu ekki dæla í húðsvæði sem eru upphleypt, þykk, rauð, hreistrug eða með sár.
* Ekki dæla lyfinu í gegnum föt.
* Þurrkaðu stungustaðinn með sprittþurrku.
* Láttu stungustaðinn þorna.

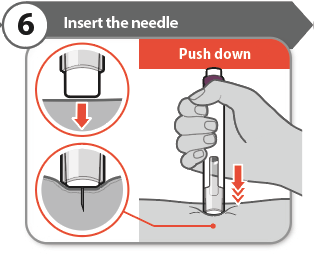


Fjarlægið lokið

* Snúðu lokinu og togaðu það af.
* Fargaðu lokinu í ílát fyrir oddhvassa hluti, ekki er lengur þörf á því.
* Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af lyfinu á nálaroddinum þegar nálarhlífin er fjarlægð.

**Varúð:** Meðhöndla skal lyfjapennann með varúð til að koma í veg fyrir nálarstungu fyrir slysni.

**Athugið:** Nálarhlífin verður eftir í lokinu eftir að það er fjarlægt.



Þrýstið niður

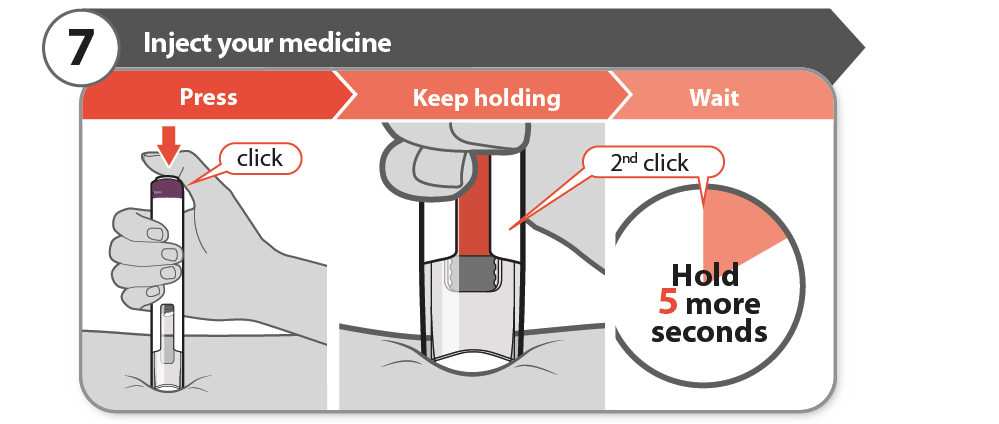
Stingið nálinni inn

* **Þrýstið** lyfjapennanum þétt á húðina við 90 gráðu horn, eins og sýnt er.

**Athugið:** Nálin fer inn í húðina þegar lyfjapennanum er þrýst niður. Inndælingarhnappurinn aflæsist þegar lyfjapennanum er þrýst nógu þétt niður.

* **Haldið lyfjapennanum þétt að húðinni fram að skrefi 8.**

**Athugið: Ekki** stinga nálinni aftur inn. Ef nálinni hefur verið stungið í húðina og þú ákveður að nota annan stungustað, þarf að nota nýjan lyfjapenna.



Haldið í **5** sekúndur í viðbót

Seinni smellur

smellur

Bíðið

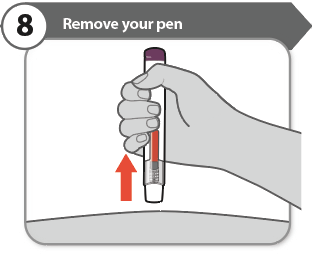
Haldið

Þrýstið

Dælið lyfinu inn

* **Þrýstið** inndælingarhnappnum alla leið niður og þá heyrist smellur. Lyfta má fingrinum af inndælingarhnappnum þegar inndæling er hafin.
* **Haldið áfram að þrýsta** lyfjapennanum að húðinni þar til appelsínugula línan hreyfist yfir gluggann. Það tekur venjulega 3 til 10 sekúndur að gefa skammtinn.
* **Bíðið** í minnst 5 sekúndur í viðbót eftir seinni smellinn til að lyfið fari allt inn.

**Athugið:** Ef ekki er hægt að þrýsta inndælingarhanppinum niður er það vegna þess að lyfjapennanum er ekki þrýst nógu þétt niður. Lyftið fingrinum af inndælingarhnappnum og þrýstið lyfjapennanum þéttar að húðinni. Reynið síðan aftur að þrýsta hnappnum. Ef þetta virkar ekki er hægt að teygja eða klípa húðina til að gera stungustaðinn stinnari og auðvelda þannig að þrýsta inndælingarhnappnum.

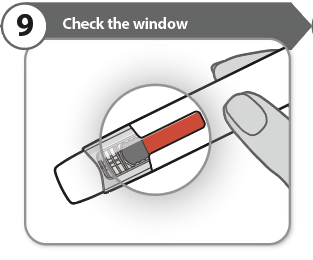


Fjarlægið lyfjapennann

* **Ekki fjarlægja lyfjapennann fyrr en beðið hefur verið í minnst 5 sekúndur eftir seinni smellinn.**
* Fjarlægið lyfjapennann af húðinni.

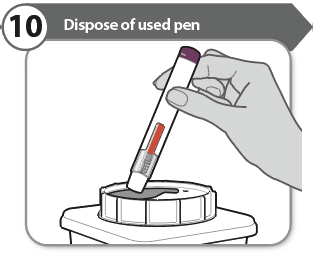
**Athugið:** Þegar lyfjapenninn hefur verið fjarlægður af húðinn fer hlífin sjálfkrafa yfir nálina.

* Ef meira en lítill dropi af lyfinu sést á húðinni eftir inndælingu á að bíða aðeins lengur með að fjarlægja lyfjapennann af húðinni við næstu inndælingu.



Skoðið í gluggann

* Þú ættir að sjá appelsínugula línu í glugganum.
* Ef glugginn er ekki appelsínugulur, eða það lítur út fyrir að lyfið sé enn að dælast inn, merkir það að þú hefur ekki fengið allan skammtinn. Hafðu tafarlaust samaband við lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.
* **Ekki dæla inn öðrum skammti.**



Fargið notaða lyfjapennanum

* Fargið lyfjapennanum strax eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur hefur mælt fyrir um og í samræmi við gildandi heilbrigðis- og öryggisreglur.



Eftir inndælinguna

* Skoðið inndælingarstaðinn vel. Ef blóð er sjáanlegt skal nota hreinan bómullarhnoðra eða grisju til að þrýsta létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur.
* Ekki nudda stungustaðinn.

**Athugið:** Geymið ónotaða lyfjapenna í kæli í upprunalegum umbúðum.

Sjá

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling