

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.  
Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Cyltezo 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 eggjastokkafurum kínahamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær til lítilla ópallýsandi lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Iktsýki

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

Cyltezo 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*

Adalimumab 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 adalimumab 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*

Adalimumab 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 hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

#### *Hryggikt*

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

#### *Áslægur hryggbólgujúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu*

Cyltezo er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með slæman áslægan hryggbólgujúkdóm, 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

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

### Sóri

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

### Skellusóri hjá börnum

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Cyltezo 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

Cyltezo 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, og þeim sem þola ekki slíka meðferð eða frábending er fyrir slíkri meðferð.

### Crohns sjúkdómur hjá börnum

Cyltezo 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

Cyltezo 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.

### Æðahjúpsbólga

Cyltezo 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

Cyltezo 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 Cyltezo er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Cyltezo. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Cyltezo meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Cyltezo eiga að fá öryggiskort sjúklings.

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

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

### Skammtar

#### Iktsýki

Ráðlagður skammtur Cyltezo 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 Cyltezo.

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

Þegar Cyltezo er gefið eitt og sér gætu þeir sjúklingar, sem finna fyrir minnkandi svörun við Cyltezo 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.

## *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 hryggbólgujúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, og sóraliðbólga*

Ráðlagður skammtur Cyltezo fyrir sjúklinga með hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, 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 Cyltezo 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 Cyltezo 40 mg aðra hverja viku, haft gagn af aukningu á skammti í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með 40 mg í hverri viku 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 í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku, má í kjölfarið minnka skammtinn í 40 mg aðra hverja viku.

### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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 sama degi). Halda má áfram sýklalyfjameðferð meðan á meðferð með Cyltezo stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að sjúklingurinn noti útvortis sóthreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Cyltezo stendur.

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

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

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

### *Crohns sjúkdómur*

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Cyltezo 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 degi 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 sama 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 Cyltezo og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Cyltezo að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð 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 Cyltezo 40 mg aðra hverja viku, hafi ávinning af því ef skammtur er aukinn í 40 mg af Cyltezo 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.

### Sáraristilbólga

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Cyltezo hjá fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega ristilbólgu er 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi 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 sama 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 Cyltezo 40 mg aðra hverja viku, hafi ávinning af því ef skammtur er aukinn í 40 mg af Cyltezo 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 Cyltezo meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

### Æðahjúpsbólga

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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 adalimumabi einu og sér. Hefja má meðferð með Cyltezo 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 Cyltezo meðferðar.

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

### 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

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

#### Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

**Tafla 1: Cyltezo skammtur fyrir sjúklinga með sjálfvakta fjölliðagigt**

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

- Á ekki við. Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna.

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.

#### Festumeinstengd liðagigt:

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

**Tafla 2: Cyltezo skammtur fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt**

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

- Á ekki við. Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna.

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

### Skellusóri hjá börnum

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

**Tafla 3: Cyltezo skammtur fyrir börn með skellusóra**

Þyngd sjúklings	Skammtaáætlun
15 kg til < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammt

- Á ekki við. Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna.

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 adalimumabi 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.

#### 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 ákveðnar út frá lyfjahvarfalíkönunum og hermun (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af Cyltezo er 80 mg í viku 0, sem fylgt er 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 Cyltezo 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammta í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

#### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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



**Tafla 4: Cyltezo skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm**

Þyngd sjúklunga	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li></ul> Ef þörf er á skjótari svörun við meðferðinni, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt: <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2</li></ul>	40 mg aðra hverja viku

- Á ekki við. Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfulltum lyfjapenna.

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

- < 40 kg: Á ekki við. Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfulltum lyfjapenna.
- 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.

#### Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

**Tafla 5: Cyltezo skammtur fyrir börn með æðahjúpsbólgu**

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

- Á ekki við. Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu/áfulltum lyfjapenna.

Þegar adalimumab 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 adalimumab 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).

#### Sáraristilbólga hjá börnum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun adalimumabs hjá börnum á aldrinum 4-17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Þessi ábending fyrir notkun adalimumabs á ekki við hjá börnum yngri en 4 ára.

## Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggikt

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

### Lyfjagiöf

Cyltezo er gefið með inndælingu undir húð. Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum. Lyfið er ekki fánlegt fyrir börn sem þurfa minna en 40 mg skammt.

Fánleg er 40 mg áfyllt sprauta/áfylltur lyfjapenni fyrir sjúklinga sem eiga að fá fullan 40 mg skammt.

### **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 nafn 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 Cyltezo. 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 Cyltezo 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 Cyltezo áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Cyltezo stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Cyltezo og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Cyltezo 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 Cyltezo 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 öryggiskort sjúklingsins. Þeir sem ávísu 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 Cyltezo (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 Cyltezo er hafin.

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Cyltezo 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 liggja 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 hafi 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 Cyltezo.

## 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 Cyltezo skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar til reynslu (empíric) hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðipækkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

## Endurvirkjun lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu 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 Cyltezo hefst á að prófa sjúklinga með tilliti til HBV sýkingar. Fyrir sjúklinga sem greinast jákvæðir fyrir lifrabólgu B er mælt með því að leita ráðlegginga læknis sem er sérfræðingur í meðhöndlun lifrabólgu B.

Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með Cyltezo, 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 Cyltezo 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 mænisigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu, og útlægan afmýlingarsjúkdóm, m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Cyltezo handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Cyltezo 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 Cyltezo 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. bráðafnæmi, í kjölfar notkunar adalimumabs. Ef bráðafnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram, skal stöðva notkun Cyltezo tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

*Næmi fyrir þurru náttúrulegu gúmmi / latexi*

Innri hluti loksins (nálarhlífin) á sprautunni inniheldur náttúrulegt gúmmi (latex). Það getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir latexi.

### 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 immúnóglóbúlína 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 hættu er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirbyggjandi 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, unglungum og ungmönnum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst  $\leq$  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 ýmiss 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 unglungum á meðferð með TNF-blokkum.

Mjög sjaldgæf tilfelli T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígán sjúkdómsgang og er

yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta 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 Cyltezo. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Cyltezo (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 Cyltezo hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Cyltezo 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 Merkel-frumu krabbameini 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 Cyltezo. Íhuga skal að hætta meðferð með Cyltezo hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

#### Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23-gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þriggildu veiru-bóluefni gegn influensu 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 bólusettt í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisáðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumabi er hafin.

Sjúklinga á meðferð með Cyltezo 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 Cyltezo með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun Cyltezo (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Cyltezo hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

## Sjálfsöfnæmi

Meðferð með Cyltezo getur leitt til myndunar sjálfsöfnæmismótefna. Áhrif langvarandi meðferðar með Cyltezo á framgang sjálfsöfnæmissjúkdóma er óþekkt. Fáir sjúklingar einkenni sem benda til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome) í kjölfar meðferðar með Cyltezo og hjá honum mælast mótefni gegn tvístrengja DNA skal ekki halda meðferð með Cyltezo áfram (sjá kafla 4.8).

## Samtímis gjöf lífrænna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka

Alvarlegar sýkingar sáust í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF-blokka, etanercept án nokkurs viðbótar klíníks 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 lífrænna sjúkdómstemprandi gigtarlyfja (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 lyfjafraðilegum 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 Cyltezo 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

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

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

Adalimumab hefur verið rannsakað bæði 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 adalimumab 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 Cyltezo og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstempandi gigtarlyfja eða TNF-blokka”).

Ekki er mælt með samhliða notkun Cyltezo og abatacepts (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun lífrænna sjúkdómstempandi gigtarlyfja eða TNF-blokka”).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### 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 Cyltezo 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 Crohns 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 eiturvekanir á móður, fósturvísiseitrun eða fósturskemmdir komu fram í rannsókn á eiturvekunum á þroska, sem gerð var á öpum. Forklínískar upplýsingar um eiturvekanir adalimumabs á afkvæmi eru ekki fyrirbyggjandi (sjá kafla 5.3).

Vegna hömlunar TNF $\alpha$ , getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörum 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 Cyltezo í móðurkviði lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðasta Cyltezo 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 þéttinni 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 Cyltezo 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**

Cyltezo getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Svimi og sjóntruflanir geta komið fram eftir gjöf Cyltezo (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 hryggbólusjúkdóm (hryggigt og áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu), sóraliðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarránsóknirnar 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 samanburðarluta 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 geta 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 lifrabólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eítillæxi og T-frumueitillæxi 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 ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $\leq 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi 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.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**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, skútubólga, 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 tannsykingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvaggfærum (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 <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga <sup>1)</sup>
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur 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 Tíðni ekki þekkt	Hvítblæði <sup>1)</sup> T-frumueitilæxli í lifur og milta <sup>1)</sup> , Merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) <sup>1)</sup>
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpur

	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki <sup>1)</sup> , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi <sup>1)</sup>
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	Heilablóðfall <sup>1)</sup> , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) <sup>1)</sup>
Augu	Algengar	Sjónskerðing, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep <sup>1)</sup> , 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	Lungnablóðrek <sup>1)</sup> , milliveflungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonítis), fleiðruvökvi <sup>1)</sup>
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmýndun í lungum <sup>1)</sup>
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 þörmum <sup>1)</sup>
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B <sup>1)</sup> sjálfsnæmislifrabólga <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun <sup>1)</sup>
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)) <sup>1)</sup> , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem), brotnar neglur, ofsviti, hárlos <sup>1)</sup> , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>1)</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>1)</sup> , æðabólga í húð <sup>1)</sup> , húðskæningur (lichenoid skin reaction) <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð <sup>1)</sup>
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum <sup>1)</sup>
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. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti <sup>1)</sup>
	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
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sárgræðsla

\* 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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

### Æðahjúpsbólga

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

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Aukaverkanir á ikomustað*

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 lykilsamanburðarránsóknum 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 öndunarvegjar 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, coccidioidomyces, pneumocystis, candida, aspergillus og listeria). Flest berklatilfellanna komu fram innan átta mánaða eftir að meðferð hófst og vera má að þetta endurspeglir endurkomu dulins sjúkdóms.

#### *Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun*

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn 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 á meðan á rannsókn á adalimumabi stóð hjá börnum með krónískan 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 samanburðarluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggigt, áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggigt 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 mánuður 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 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).

Greint hefur verið 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 rannsóknum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líkist 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 ALT  $\geq 3$  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 ALT  $\geq 3$  föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,3% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum. Flest tilfelli ALT aukningar urðu með samhliða notkun metotrexats. Engin aukning ALT  $\geq 3$  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 ALT  $\geq 3$  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 sem staðið hafði í allt að 52 vikur. Aukning ALT  $\geq 3$  föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, þar af 4 sem 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 ALT  $\geq 3$  föld eðlileg efri mörk hjá 1,8% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Engin aukning ALT  $\geq 3$  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 svtakirtlabólgu, þar sem samanburður stóð yfir í 12 til 16 vikur, varð aukning á ALT  $\geq 3$  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, Aukning ALT  $\geq 3$  föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Við allar ábendingarnar hjá sjúklingum með hækkun á ALT 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 lifrabílnun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrabílnunar eins og t.d. lifrabólgu m.a. sjálfsmislifrabólgu 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](#).

## 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.

Cyltezo er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://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 IC<sub>50</sub> 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 TNF $\alpha$ . 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 var metið 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  $\geq$  18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemplandi 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  $\geq$  18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemplandi 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 sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru leyfð.

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru  $\geq$  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 þrjú 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 áframhaldandi opinni rannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumabi/MXT 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  $\geq$  18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að hætta notkun annarra sjúkdómstemplandi 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 alvarlega til alvarlega 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, adalimumab 40 mg eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu 104 vikunum var lokið voru 497 sjúklingar skráðir í opna framhaldsrannsókn þar sem 40 mg adalimumab var gefið aðra hverja 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 rannsókna 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 I <sup>a**</sup>		RA rannsókn II <sup>a**</sup>		RA rannsókn III <sup>a**</sup>	
	Lyfleysa/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Lyfleysa n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Lyfleysa/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mánuðir	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mánuðir	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mánuðir	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mánuðir	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mánuðir	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> RA rannsókn I í 24. viku, RA rannsókn II í 26. viku, og RA rannsókn III í 24. og 52. viku.

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

<sup>c</sup> 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 valdir voru með slembivali á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð 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 rannsóknnum 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	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX n = 268	p-gildi <sup>a</sup>	p-gildi <sup>b</sup>	p-gildi <sup>c</sup>
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 pörðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.

b. p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.

c. p-gildi úr pörðum 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 á 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.

Eftir viku 52 höfðu 42,9% sjúklinga sem fengu samsetta adalimumab/metotrexat meðferð náð klínisku 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 klíniska og tölfræðilega yfirburði yfir 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. Hjá 40 þessara sjúklinga var ekki um versnun vefjaskemmda að ræða, 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/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- adalimumab/ MTX (95% öryggisbil <sup>b</sup> )	p-gildi
Heildar Sharp skor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Úrátustig	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> skor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotrexat

<sup>b</sup> 95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.

<sup>c</sup> Á grundvelli raðgreiningar.

<sup>d</sup> 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-gildi <sup>a</sup>	p-gildi <sup>b</sup>	p-gildi <sup>c</sup>
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

- <sup>a.</sup> p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
- <sup>b.</sup> p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
- <sup>c.</sup> p-gildi úr pörðum 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  $\leq 0,5$ ) 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 á fyrirfram skilgreinda fyrsta endapunkti RA rannsóknar III, í viku 52, með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum. 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-kannanna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með adalimumab 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 eða adalimumab einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

#### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið 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 var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhlíða 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 ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eða 10 mg/kg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir  $24 \text{ mg/m}^2$  upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 11.

**Tafla 11: 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  $24 \text{ mg/m}^2$  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  $\geq 30\%$  frá upphafsgildi í  $\geq 3$  af 6 ACR viðmiðunargildum barna,  $\geq 2$  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 12: 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				
Tvíblind 32 vikur	Adalimumab/MTX (N = 38)	Lyfleysa/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Lyfleysa (N = 28)
Sjúkdómur blossom upp við lok 32 vikna <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossom upp	> 32 vikur	20 vikur	> 32 vikur	14 vikur

<sup>a.</sup> Barna ACR 30/50/70 svörun í viku 48 marktækt meiri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu

<sup>b.</sup> p = 0,015

<sup>c.</sup> 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 rannsóknartímamann. 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 Cyltezo 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 var 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/m<sup>2</sup> 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 var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungsmikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindu hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m<sup>2</sup> 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 grunnildi 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 þeim 26 af 31 (84%) sjúklingum 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 svörun 50 og barna ACR 70 svörun.

### Áslægur hryggbólgujúkdómur

#### 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 sykursteram. 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 13).

**Tafla 13: Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri hryggiktarrannsókn - Rannsókn I Minnkun einkenna**

Svörun	Lyfleysa N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 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%***
BASDAI <sup>b</sup> 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.

<sup>a</sup> Mat á hryggikt.

<sup>b</sup> 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 hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægum hryggbólgujúkdóm 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 mat á adalimumab 40 mg aðra hverja viku hjá 185 sjúklingum í slembaðri, 12 vikna tvíblindri, samanburðarrannsókn 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  $\geq 1$  bólguþendi gigtarlyf (NSAID) eða þegar frábending var fyrir notkun bólguþendi gigtarlyfja.

Þrjátíu og þrír (18%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum og 146 (79%) sjúklingar voru á bólguþendi 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 tölfraðilega marktækan bata með tilliti til einkenna virks nr-axSpA hjá sjúklingum sem fengu adalimumab samanborið við lyfleysu (tafla 14).

Tafla 14: Verkunarsvörin í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I

Tvíblind rannsókn Svörun í viku 12	Lyfleysa N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS sjúkdómshlé að hluta til	5%	16%***
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS óvirkur sjúkdómur	4%	24%***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> segulómun spjald- og mjaðmarbeinsliða <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC segulómun hryggjar <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> Assessments in SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

<sup>e</sup> n = 91 lyfleysa og n = 87 adalimumab

<sup>f</sup> high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)

<sup>g</sup> n = 73 lyfleysa og n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n = 84 lyfleysa og adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 lyfleysa og n = 85 adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* Tölfraðilega 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 adalimumabi 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

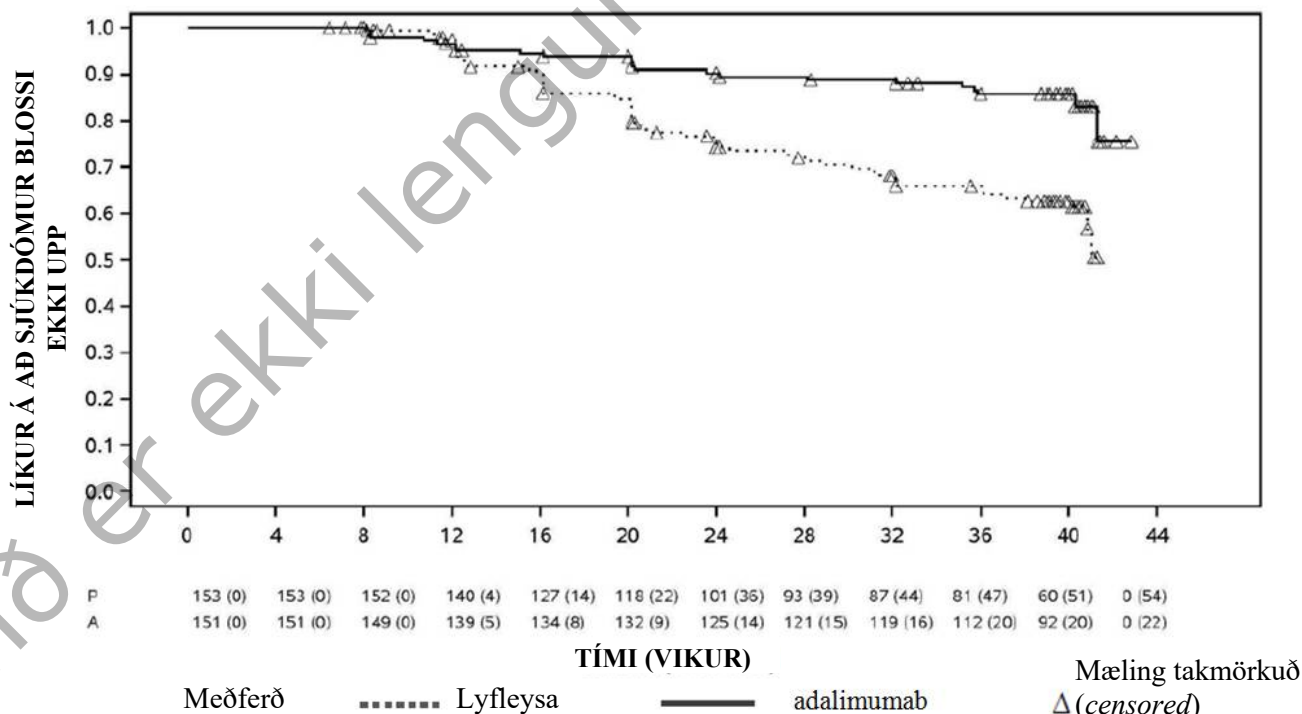
Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni var metið með HAQ-S og SF-36. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom í ljós á heildarskori, samkvæmt HAQ-S og SF-36 Physical Component Score (PCS) frá upphafi rannsóknarinnar til viku 12 með adalimumabi, samanborið við lyfleysu. Bati á heilsutengdum lífsgæðum og starfsvirkni 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  $\geq 2$  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 þar sem sjúkdómur blossaði upp á tvíblinda tímabilinu máttu fá adalimumab 40 mg björgunarmeðferð aðra hverja viku í a.m.k. 12 vikur.

Aðalendapunktur verkunar var sá hluti sjúklinga þar sem sjúkdómur hafði aldrei blossað upp á 68 vikum rannsóknarinnar. Skilgreining á að sjúkdómur blossi upp var þar sem ASDAS  $\geq 2,1$  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**



Athugið: P = Lyfleysa (fjöldi í hættu (sjúkdómur blossar upp)); A = Adalimumab (fjöldi í hættu (sjúkdómur blossar upp)).

Af þeim 68 sjúklingum þar sem sjúkdómur blossaði 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 tölfraðilega 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 15).

**Tafla 15: Verkunarsvörun á lyfleystýrðu tímabili í rannsókn nr-axSpA II**

Tvíblind rannsókn Svörun í viku 68	Lyfleysa N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> sjúkdómshlé að hluta til	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> óvirkur sjúkdómur	33,3%	57,2%***
Sjúkdómur blossar upp að hluta til <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

a Assessment of SpondyloArthritis international Society

b Upphafsgildi er 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  $\geq 1,3$  en  $< 2,1$  við 2 heimsóknir í röð.

\*\*\*, \*\* Tölfraðilega marktækt við  $p < 0,001$  og  $< 0,01$ , í sömu röð, fyrir allan samanburð á adalimumabi og lyfleysu

#### Sóraliðbólga

Notkun adalimumabs 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 adalimumab var gefið 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 16: ACR svörun í lyfleystýrðum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðbólgu (hlutfall sjúklinga)**

Svörun	PsA rannsókn I		PsA rannsókn II	
	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 útlíma samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal ± staðalfrávik),  $0,8 \pm 2,5$  í hópnum sem fékk lyfleysu (í viku 24) samanborið við  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) 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 tölfraðilega 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 var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með krónískan skellusóra ( $\geq 10\%$  af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index),  $\geq 12$  eða  $\geq 10$ ) 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 var einnig rannsakað í slembaðri tvíblindri rannsókn (Psoriasis rannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn krónískan 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  $\geq 75$  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) var 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 adalimumabs og metotrexats lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun  $\geq 50$  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 sórarannsóknnum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 17 og 18).

**Tafla 17: Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur**

	Lyfleysa N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 814 n (%)
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: ekkert/lágmark	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab samanborið við lyfleysu

**Tafla 18: Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur**

	Lyfleysa N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: ekkert/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab samanborið við lyfleysu

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab samanborið við metotrexat

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab samanborið við lyfleysu

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  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 slembirætt 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 adalimumab 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 sórarannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn krónískan 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 tölfraðilega marktækt fleiri úr hópnun 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-skori fyrir naglasóra (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 19). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA ≥ 10% (60% sjúklinga) og BSA < 10% og ≥ 5% (40% sjúklinga)).

**Tafla 19: 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	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F ekkert/í lágmarki og ≥ 2-stiga ávinningur (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Hlutfallsleg breyting í heildarskóri fyrir neglur; NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu

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

#### Skellusóri hjá börnum

Verkun adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan krónískan skellusóra (skilgreindur sem PGA ≥ 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 ljósmeðferð 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 20: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur**

	Metotrexat <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat

<sup>c</sup> 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

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í slembuðum, tvíblindum samanburðarránsóknum 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 HS-II (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. Meðal útsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var

762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sóttþreinsandi lausn daglega.

### Klínísk svörun

Fækkun meinsemda með bólgu og vörn gegn versnun graftarkýla og fistla sem láku var 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 21). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

**Tafla 21: 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) <sup>a</sup>	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 húð <sup>b</sup>	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.

<sup>a</sup> Hjá öllum sjúklingum sem var slembraðað.

<sup>b</sup> 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 rannsóknunum 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 Quality Index; rannsóknir HS-I og HS-II), í heildaránægju sjúklings með lyfjameðferðina samkvæmt mælingu með TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire – 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 hverja viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 22).



**Tafla 22: Hlutfall sjúklinga<sup>a</sup> sem náðu HiSCR<sup>b</sup> 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%)

<sup>a</sup> Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð.

<sup>b</sup> 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 adalimumab 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%).

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglimum

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 sé í megindrattum svipað 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

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá yfir 1500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index]  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ), 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  $\geq 70$ ) 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 23.

**Tafla 23: 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 hópnun 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 24. 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 24: Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun (hlutfall sjúklinga)**

	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku	Adalimumab 40 mg vikulega
<b>Vika 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 daga <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>Vika 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klínískt sjúkdómshlé	12%	36%*	41%*
Klínísk svörun (CR-100)	17%	41%*	48%*
Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 daga <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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.

### 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 ónæmistemperandi 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 25.

**Tafla 25: 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 klíníks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 26. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemperandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 27.

**Tafla 26: 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*
<b>Vika 26</b>			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
<b>Vika 52</b>			
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 27: CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða notkun 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 gildi <sup>1</sup>
<b>Notkun barkstera hætt</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Vika 26	84,8%	65,8%	0,066
Vika 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Sjúkdómshlé með tilliti til fistla<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

<sup>2</sup> Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.

<sup>3</sup> Skilgreint sem lokun allra fistla, sem láku við upphaf rannsóknar, í a.m.k. 2 komur samfleytt eftir að rannsóknin hófst.

Tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar miðað við upphafsgildi kom í ljós í viku 26 og 52 varðandi líkamspýngdarstuðul 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 langtímaframhaldsrannsókn. 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 klínísku svörun samkvæmt PCDA kvarða.

#### 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  $\leq 2$  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 fyrir innleiðingu sjúkdómshlés í viku 8 og fyrir viðhald 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 28.

**Tafla 28: Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC-II rannsókninni (hlutfall sjúklinga)**

	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku
Vika 52	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klínísk svörun	18%	30%*
Klínískt sjúkdómshlé	9%	17%*
Bati slímhúðar	15%	25%*
Sjúkdómshlé án steranotkunar í $\geq 90$ daga <sup>a</sup>	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
Vika 8 og 52		
Viðvarandi svörun	12%	24%**
Viðvarandi sjúkdómshlé	4%	8%*
Viðvarandi bati slímhúðar	11%	19%*

Klínískt sjúkdómshlé er Mayo skor  $\leq 2$  með engu undirskori  $> 1$ ;

Klínísk svörun minnkar um  $\geq 3$  stig og  $\geq 30\%$  frá upphafsgildi skv. Mayo skori auk lægra undirskors  $\geq 1$  sem metur blæðingu frá endaparmi [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

<sup>a</sup> Af þeim sem notuðu 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  $\geq 90$  daga.

Um það bil 40% sjúklinga í UC-II rannsókninni höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokkanum infliximab. 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 langtímaframingarsrannsókn (UC III). Eftir meðferð í 3 ár með adalimumabi voru 75% (301/402) enn í klínísku sjúkdómshléi samkvæmt Mayo hlutaskori.

#### Tíðni sjúkráhusinnlagna

Tíðni sjúkráhusinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkráhusinnlagna var lægri í viku 52 í rannsóknum UC-I og UC-II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkráhusinnlagna 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 sjúkráhusinnlagnir voru 0,12 sjúkráhusinnlagnir á hvert sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,22 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

#### Lífsgæði

Í rannsókn UC-II, leiddi meðferð með adalimumabi til breytinga til batnaðar samkvæmt sjúkdómssértæku heildarskoti IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire).

#### Æðahjúpsbólga

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 sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliða

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 prednisón til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt 60 mg/dag af prednisón við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með áætlun um lækun skammta smám saman sem skylt var að fara eftir og meðferð barkstera að fullu hætt við 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 prednisón til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og meðferð með barksterum að fullu hætt við viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var „tíminn til meðferðarrests“. Skilgreining á meðferðarrestri var samsett niðurstaða úr nokkrum hlutum, byggð á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdir í sjónuæðum, frumustigun í fremra augnhólfí, stigun móðu á glerhlaupi og bestu leiðréttu sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

#### Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfraðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarrestri hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 29). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 2).

**Tafla 29: Tími til meðferðarrests í rannsóknum UV I og UV II**

Greining Meðferð	N	Brestur N (%)	Miðgildi tími til meðferðarrests (mánuðir)	Áhættuhlutfall <sup>a</sup>	95% Öryggisbil HR <sup>a</sup>	p-gildi <sup>b</sup>
<b>Tími til meðferðarrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I</b>						
Grunn-greining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>Tími til meðferðarrests við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II</b>						
Grunn-greining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

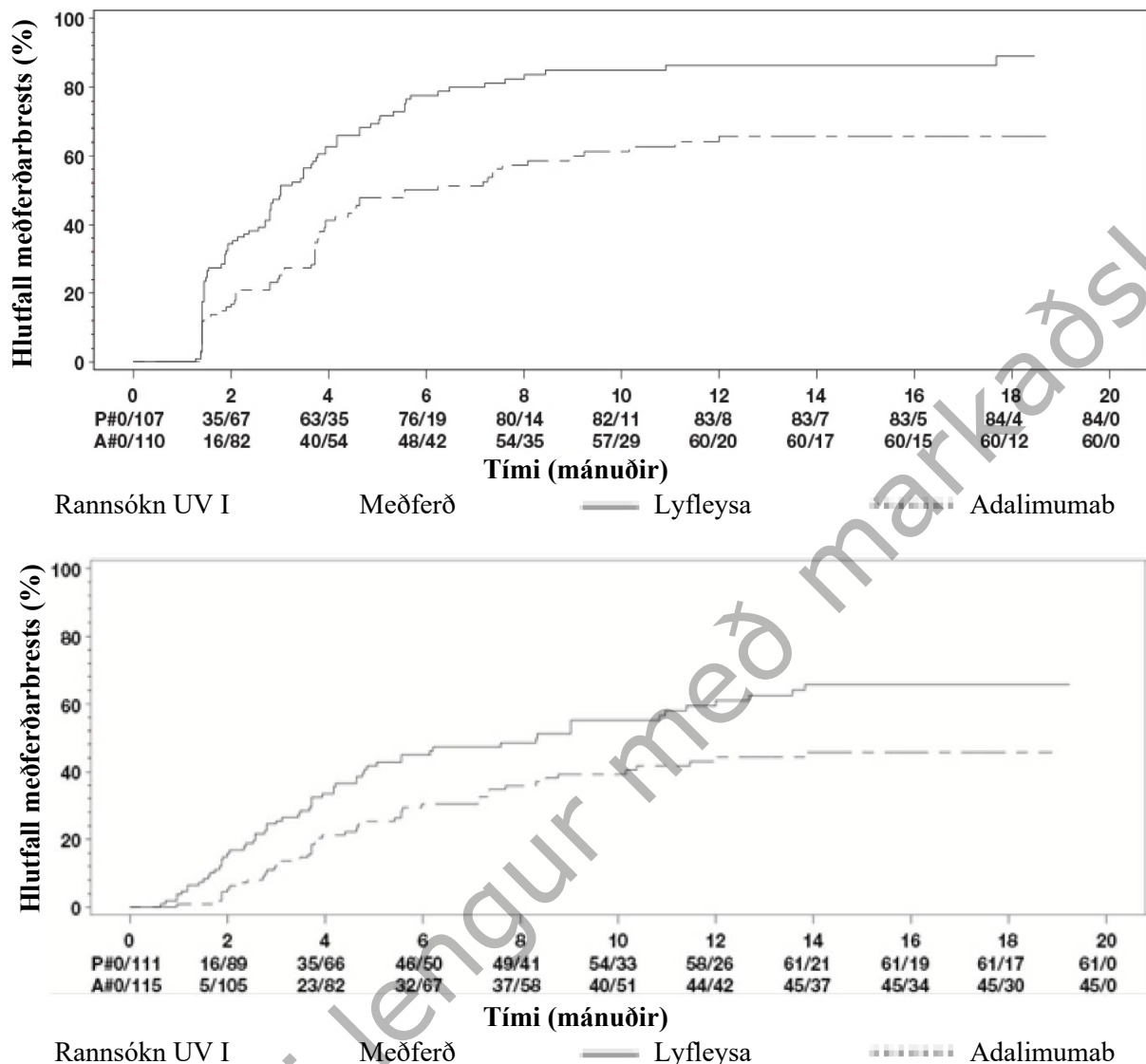
Athugið: Meðferðarrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talinn sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

<sup>a</sup> Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

<sup>b</sup> Tvíhliða p gildi úr log rank prófi.

<sup>c</sup> NE = ekki metanlegt. Færri en helmingur sjúklinga í hættu fengu tilvik.

Mynd 2: Kaplan-Meier gröf samantekt á tíma til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I) eða vika 2 (rannsókn UV II)



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

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

Af þeim 417 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framhaldsrannsókninni úr UV I og UV II án samanburðar, voru 46 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. fengu fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalgreiningunni á verkun. Af þeim 371 sem eftir voru, náðu 276 matshæfir sjúklingar 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) voru 222 (80,4%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig  $\leq 0,5+$ , VH stig  $\leq 0,5+$ ) með samtímis steraskammti  $\leq 7,5$  mg á dag og 184 (66,7%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur  $< 5$  stöfum) hjá 88,4% augna í viku 78. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu í rannsókninni fyrir viku 78, hættu 11% vegna aukaverkana og 5% 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. Í rannsókn UV I voru áhrif tengd sjón tölulega ekki adalimumabi í hag fyrir litasjón og fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

## *Æðahjúpsbólga hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða 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.

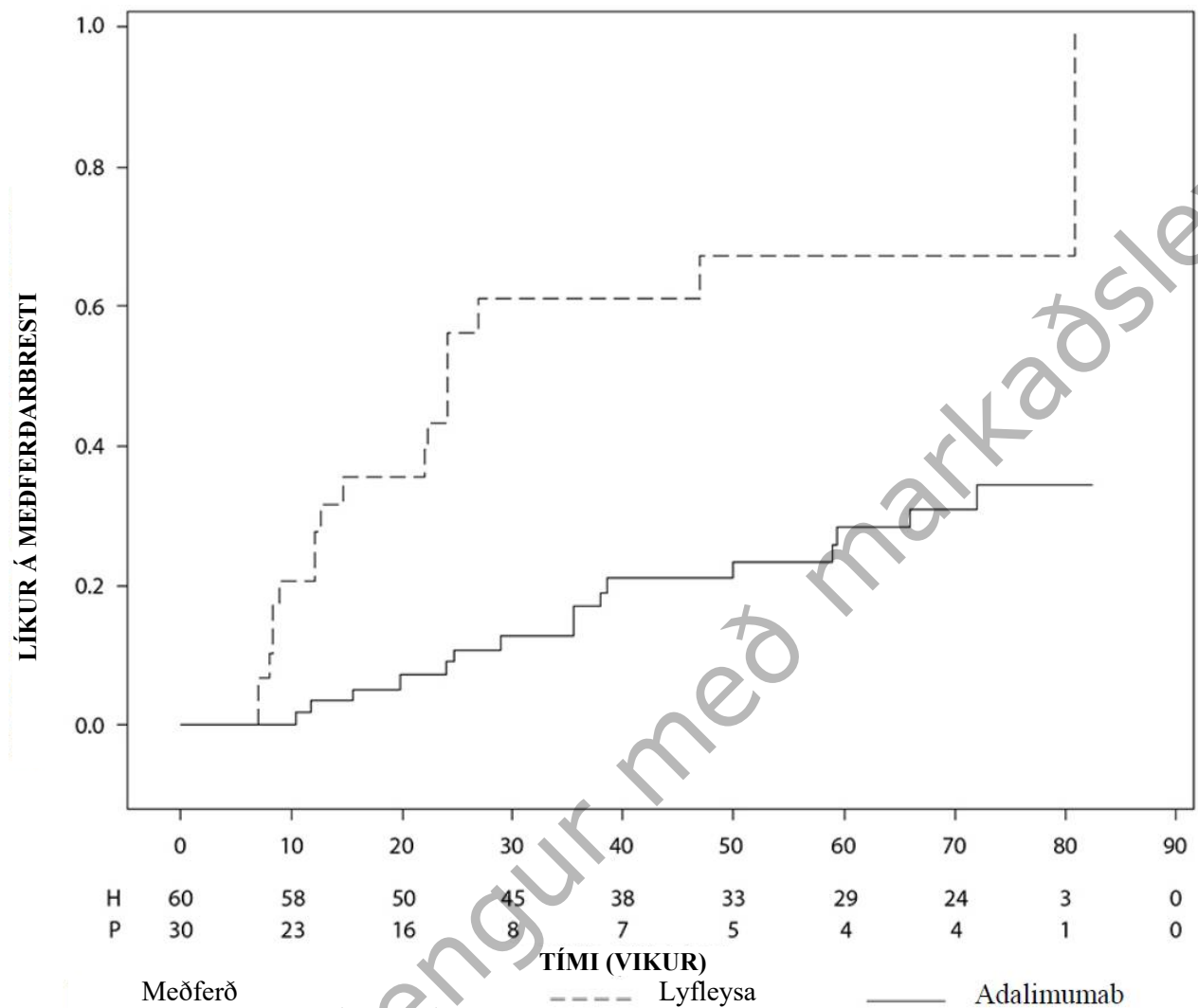
Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests var versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja ekki leyfð og ekki leyfilegt að fresta meðferð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

## *Klínísk svörun*

Adalimumab lengdi marktækt tímamann 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).

### Ónæmingargeta

Myndun mótefna gegn adalimumabi getur átt sér stað 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

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á adalimumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sáraristilbólgu, sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt 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 þéttinn skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var

úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið ( $V_{ss}$ ) frá 5 til 6 lítrum og lokaprep helmingunartímans 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 á 24 mg/m<sup>2</sup> (upp að hámarksskammti 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 meðferð með metotrexati.

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/m<sup>2</sup> 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) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m<sup>2</sup> (allt að 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 samhliða 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 hryggbólgu sjúkdóm 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 (allt að hámarki 40 mg) aðra hverja viku hjá börnum með krónískan 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 sermiþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 fram yfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg adalimumab vikulega stóð.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu var áætluð með notkun lyfjahvarfalíkans og hermun byggt á lyfjahvörfum við allar ábendingar hjá sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun handa unglingsum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 40 mg aðra hverja viku. Þar sem líkamsþyngd hefur áhrif á útsetningu fyrir adalimumabi geta unglingsar 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 adalimumab í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermiþéttni 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 sermiþéttni 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 ( $\pm$ SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml hjá sjúklingum  $\geq$  40 kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/ml hjá sjúklingum  $<$  40 kg (80/40 mg).

Hjá sjúklingum sem voru áfram í slembiröðuðum hópum var meðaltalsþéttni ( $\pm$ SD) adalimumabs í sermi í viku 52  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml í hópnum sem fékk hefðbundinn skammt og  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml í hópnum sem fékk lágskammt. Meðaltalsþéttni 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 ( $\pm$ SD) adalimumabs í sermi  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, vikulega) og  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, vikulega) í viku 52.

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu, leiðir 160 mg hleðsluskammtur adalimumabs í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermiþéttni adalimumabs verður um það bil 12  $\mu$ g/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 8  $\mu$ g/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt 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 um það bil 8 til 10  $\mu$ g/ml.

Útsetning fyrir adalimumabi við æðahjúpsbólga hjá börnum var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermi byggt á lyfjahvörfum fyrir aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn 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 upphafsútsetningu.

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  $\geq$  40 kg með Crohns sjúkdóm).

#### *Samband útsetningar og svörunar hjá börnum*

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

Samband útsetningar og svörunar, og þéttni adalimumabs og verkun 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  $\mu$ g/ml (95% CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, í sömu röð).

## Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum á upplýsingum 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 cynomologous 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**

Natríumasetatþríhýdrat  
Ísedik  
Trehalósatvíhýdrat  
Pólýsorbit 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**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

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

Staka Cyltezo áfyllta sprautu/áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 14 sólarhringa samfleytt. Áfylltu sprautuna/áfyllta lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 14 sólarhringa.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með stimpiltappa (bútýlgúmmí) og nál með hlíf (ytri hlutinn úr plasti og innri hlutinn úr elastómer sem inniheldur latex).

Pakkningar með:

- 1 áfylltri sprautu (0,8 ml af sæfðri lausn) í þynnupakkningu, ásamt 2 sprittþurrkum.
- 2 áfylltum sprautum (0,8 ml af sæfðri lausn), hvor í þynnupakkningu, ásamt 2 sprittþurrkum.
- 4 áfylltum sprautum (0,8 ml af sæfðri lausn), hver í þynnupakkningu, ásamt 4 sprittþurrkum.
- 6 áfylltum sprautum (0,8 ml af sæfðri lausn), hver í þynnupakkningu, ásamt 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum einnota lyfjapenna sem inniheldur áfyllta sprautu til notkunar af sjúklingum. Sprautan innan í áfyllta lyfjapennanum er úr gleri af tegund I með stimpli (bútýlgúmmí) og nál með loki (ytri hlutinn úr plasti og innri hlutinn úr elastómer sem inniheldur latex).

Pakkningar með:

- 1 áfylltum lyfjapenna (0,8 ml af sæfðri lausn) í þynnupakkningu, ásamt 2 sprittþurrkum.
- 2 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn), hvor í þynnupakkningu, ásamt 2 sprittþurrkum.
- 4 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn), hver í þynnupakkningu, ásamt 4 sprittþurrkum.
- 6 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn), hver í þynnupakkningu, ásamt 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

### Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/17/1240/001  
EU/1/17/1240/002  
EU/1/17/1240/003  
EU/1/17/1240/004

### Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/17/1240/005  
EU/1/17/1240/006  
EU/1/17/1240/007  
EU/1/17/1240/008

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10 nóvember 2017

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 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 líffræðilegra virkra efna

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc.  
6701 Kaiser Drive  
Fremont, CA 94555  
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
ÞÝSKALAND

**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**

Áður en Cyltezo er sett á markað í hverju aðildarlandi þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við lögbær landsyfirkvöld um innihald og snið fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. kynningarleiðir, dreifingaraðferðir og allar aðrar hliðar áætlunarinnar.



Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Cyltezo er markaðssett fái allir læknar sem búast má við að ávísu Cyltezo eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðslufni fyrir lækni
- Upplýsingar fyrir sjúkling

**Fræðslufni fyrir lækni á að fela í sér:**

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Öryggiskort sjúklings

**Leiðarvísir fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að fela í sér eftirfarandi meginatriði:**

- Viðeigandi upplýsingar um aukaverkanir sem sérstaklega er ástæða að hafa áhyggjur af en það eru alvarlegar sýkingar, sýklasótt, berklar og tækifærissýkingar; hjartabilun; afmýlingarraskanir; illkynja sjúkdómar, notast skal við viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu (t.d. alvarleika, vægi, tíðni, tíma fram að upphafi, hvort aukaverkun er afturkræf, eftir því sem við á).

**Öryggiskort sjúklings á að fela í sér eftirfarandi meginartilboð:**

- Viðvörðun til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúklinginn á einhverjum tímapunkti, þ.m.t. í neyðartilviki, um að sjúklingurinn noti Cyltezo.
- Að meðferð með Cyltezo kunni að auka mögulega hættu á alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum; hjartabilun; afmýlingarröskunum; illkynja sjúkdómum.
- Einkenni þessara aukaverkana og hvenær leita skuli til heilbrigðisstarfsmanns
- Tengiliðaupplýsingar þess sem ávísar lyfintu

**Upplýsingapakki fyrir sjúkling á að fela í sér:**

Upplýsingabækling fyrir sjúkling

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Ein 0,8 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg adalimumab.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: natríumasetatþríhýdrat, ísedik, trehalósatvíhýdrat, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.  
Nálarhlífín inniheldur náttúrulegt gúmmí (latex). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Stungulyf, lausn

- 1 áfyllt sprauta
- 2 sprittþurrkur
- 2 áfylltar sprautur
- 2 sprittþurrkur
- 4 áfylltar sprautur
- 4 sprittþurrkur
- 6 áfylltar sprautur
- 6 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð

Einungis til notkunar í eitt skipti

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1240/001 1 áfyllt sprauta  
EU/1/17/1240/002 2 áfylltar sprautur  
EU/1/17/1240/003 4 áfylltar sprautur  
EU/1/17/1240/004 6 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cyltezo

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni 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  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.  
Einungis til notkunar í eitt skipti.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**MERKIMIÐI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Cyltezo 40 mg stungulyf  
adalimumab  
Til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Einn 0,8 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg adalimumab.

#### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: natríumasetatþríhýdrat, ísedik, trehalósatvíhýdrat, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.  
Nálarhlífín inniheldur náttúrulegt gúmmí (latex). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

- 1 áfylltur lyfjapenni
- 2 sprittþurrkur
- 2 áfylltir lyfjapennar
- 2 sprittþurrkur
- 4 áfylltir lyfjapennar
- 4 sprittþurrkur
- 6 áfylltir lyfjapennar
- 6 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð  
Einungis til notkunar í eitt skipti

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið áfylltu lyfjapennana 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**

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1240/005 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/17/1240/006 2 áfylltir lyfjapennar

EU/1/17/1240/007 4 áfylltir lyfjapennar

EU/1/17/1240/008 6 áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Cyltezo

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni 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  
ÞYNNUPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
adalimumab

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim International GmbH

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.  
Einungis til notkunar í eitt skipti.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

**MERKIMIÐI ÁFYLLTS LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Cyltezo 40 mg stungulyf  
adalimumab  
Til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

**6. ANNAD**

**B. FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Adalimumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### 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 öryggiskort sjúklings, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Cyltezo og á meðan meðferð með Cyltezo stendur. Hafðu öryggiskortið 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 Cyltezo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cyltezo
3. Hvernig nota á Cyltezo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cyltezo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Cyltezo og við hverju það er notað

Cyltezo inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Cyltezo er ætlað til meðferðar við þeim bólgusjúkdómum sem lýst er hér á eftir:

- Iktsýki,
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- Festumeinstengdri liðagigt,
- Hryggikt,
- Áslægum hryggbólgujúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu,
- Sóraliðbólgu,
- Sóra,
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu,
- Crohns sjúkdómi,
- Sáraristilbólgu og
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Cyltezo, adalimumab er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast tilteknu marksvæði.

Marksvæði adalimumabs er prótein sem nefnist tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) sem er til staðar í auknu magni við bólgusjúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast TNF $\alpha$  dregur Cyltezo úr bólguferli þessara sjúkdóma.

## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Cyltezo 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 sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef virknin af þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Cyltezo til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Cyltezo til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Cyltezo getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða sem sjúkdómurinn veldur og bætt getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Cyltezo notað með metotrexati. Nota má Cyltezo eitt sér ef læknirinn telur að metotrexat eigi ekki við.

## Sjálfvakin fjöllidagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöllidagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma venjulega fyrst fram í æsku.

Cyltezo er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöllidagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef virknin af þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður sjúklingum gefið Cyltezo til meðferðar við sjálfvakinni fjöllidagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

## Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Cyltezo er notað til meðferðar við hryggikt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg virkni af þeim lyfjum verður Cyltezo notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Cyltezo er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Cyltezo getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætt starfsvirkni.

## Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgusjúkdómur í húð 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.

Cyltezo er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Cyltezo 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 unglíngum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gróftur 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.

Cyltezo er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri. Cyltezo getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Þér gæti fyrst verið gefin önnur lyf. Ef virknin er ekki nægjanleg af þessum lyfjum, verður þér gefið Cyltezo.

## Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Adalimumab er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef þessi lyf virka ekki nægjanlega verður Cyltezo notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

## Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Cyltezo er notað til meðferðar við sáraristilbólgu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með sáraristilbólgu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef þessi lyf virka ekki nægjanlega verður Cyltezo 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. Cyltezo virkar þannig að það dregur úr bólgunni.

Cyltezo 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

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið).

## **2. Áður en byrjað er að nota Cyltezo**

### **Ekki má nota Cyltezo**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá

Því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cyltezo er notað.

### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú ert með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Cyltezo og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

### Sýking

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Cyltezo hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Cyltezo stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar í tengslum við veiklað ónæmiskerfi) og sýklasótt (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Cyltezo.

### 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 Cyltezo hefst. Það felst í ítarlegu mati, meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í öryggiskortið. Mjög mikilvægt er að segja læknum 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 (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

### Ferðalög/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Cyltezo getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.



### Einstaklingar 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 Cyltezo. Þú og lækurinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Cyltezo. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

### Skurðaðgerð eða tannaðgerð

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja læknum frá því ef þú notar Cyltezo. Lækurinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun lyfsins.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdóm sem hefur áhrif á einangrunarlagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænisigg (MS-sjúkdómur)) mun lækurinn ákveða hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Cyltezo. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bóluefni

- Ákveðin bóluefni innihalda veiklaðar en lifandi tegundir baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þau á ekki að nota samtímis meðferð með Cyltezo þar sem þau gætu valdið sýkingum. Ráðfærðu þig við lækurinn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar áætlaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en meðferð með Cyltezo er hafin, ef hægt er. Ef þú hefur fengið Cyltezo á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Cyltezo á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

### Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og þú ert í meðferð með Cyltezo þarf lækurinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækurinn. Lækurinn mun ákveða hvort þú átt að nota Cyltezo.

### Hiti, mar, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til þess að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölir eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að lækurinn ákveði að stöðva meðferðina.

## Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sem nota adalimumab eða aðra TNF $\alpha$ -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 (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Cyltezo. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprín eða mercaptopurín er notað samhliða Cyltezo.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef áverkar eða skemmd húðsvæði sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD), sem eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða þú reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti þér.

## Heilkenni sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome)

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Cyltezo leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum. Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

## **Börn og unglíngar**

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Cyltezo.
- Cyltezo má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfyllta sprautu ef mælt er með öðrum skammti en 40 mg.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Cyltezo**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Cyltezo ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gígtarlyfjum (sulfasalazín, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gígtarlyfjum án stera (NSAID) meðtöldum.

Ekki má nota Cyltezo ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. 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 Cyltezo.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Cyltezo 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 Cyltezo meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Cyltezo á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Cyltezo á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varaðarorð og varúðarreglur“).

### Akstur og notkun véla

Cyltezo getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning um að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Cyltezo.

### Nálarhlífin inniheldur latex

Innri hluti loksins (nálarhlífin) á sprautunni inniheldur náttúrulegt gúmmi (latex). Það getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir latexi.

### Cyltezo inniheldur natríum

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

## 3. Hvernig nota á Cyltezo

Notið lyfið alltaf eins og lækniurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, 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 Cyltezo. Nota má Cyltezo eitt sér ef lækniurinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Cyltezo má vera að lækniurinn ákveði að gefa 40 mg af adalimumabi í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

### Börn, unglíngar og fullorðnir með sjálfvakta fjölliðagigt

*Börn og unglíngar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

*Börn, unglíngar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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. Halda skal notkun Cyltezo áfram eins lengi og lækningin segir til um. Læknirinn gæti aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku eftir því hvernig svörin við lyfinu er.

### Börn og unglingar með skellusóra

*Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

*Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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 (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 (gefið 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 sóttþreinsandi vökva daglega á sýktu svæði.

### Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára aldri, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Cyltezo er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi), fylgt á eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef þessi skammtur virkar ekki nægjanlega, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sóttþreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

### Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg í upphafi (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku frá því tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari áhrifum má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða 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 þessi skammtur virkar ekki nægjanlega, má vera að læknirinn auki skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

## Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

### *Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem veiga minna en 40 kg*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

### *Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem veiga 40 kg eða meira*

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 (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 þessi skammtur virkar ekki nægjanlega, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

### Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg Cyltezo skömmtun handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í viku 0 og 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í viku 2 og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nægjanlega má vera að læknirinn ákveði að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

### Fullorðnir með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Venjulegur skammtur hjá fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær inndælingar sama dag), fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Cyltezo eins lengi og læknirinn hefur sagt þér.

Ef um er að ræða æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar má áfram nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið meðan á notkun Cyltezo stendur. Cyltezo 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 veiga minna en 30 kg*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

#### *Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem veiga að minnsta kosti 30 kg*

Venjulegur skammtur af Cyltezo er 40 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Cyltezo er gefið með inndælingu undir húð.

Ítarlegar leiðbeiningar um inndælingu Cyltezo er að finna í kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“.

## Ef notaður er stærri skammtur af Cyltezo en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slyzni með Cyltezo oftast en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

## Ef gleymist að nota Cyltezo

Ef þú gleymir að sprauta þig með Cyltezo 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 hefur ekki gleymt skammti.

## Ef hætt er að nota Cyltezo

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Cyltezo. 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 sumar verið alvarlegar og krafist meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í 4 mánuði eða meira eftir síðustu meðferð með Cyltezo.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknisaðstoðar tafarlaust:**

- 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 læknum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- 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 vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið 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
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar 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
- migreni
- 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 (uppsafnað blóð undir húð)
- 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 svítamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnvandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur bólgu í viðkomandi vef)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sárgræðsla.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum):

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýking
- bakteríusýking
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- þar með talin eitlakrabbamein (eitlaæxli) og
- sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (yfirleitt sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmd)
- heilablóðfall
- 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 vökvæðun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (uppsöfnun fitu 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 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænisigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug augans og Guillain-Barré heilkenni, sem er 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
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmislifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgum)



- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húð)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- lifrabilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (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 lifrarendím.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar niðurstöður mælinga á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktatdehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar 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](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Cyltezo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnunni/öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Cyltezo áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 14 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 í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Cyltezo inniheldur

Virka innihaldsefnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru: natríumasetatþríhýdrat, ísedik, trehalósatvíhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Cyltezo og pakkningastærðir

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð 0,8 ml tær eða örlítið ópallýsandi lausn af 40 mg af adalimumabi.

Cyltezo áfyllta sprautan er úr gleri. Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfylltar sprautur ætlaðar sjúklingi til notkunar ásamt 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Cyltezo getur verið fáanlegt í áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

### Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

### Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

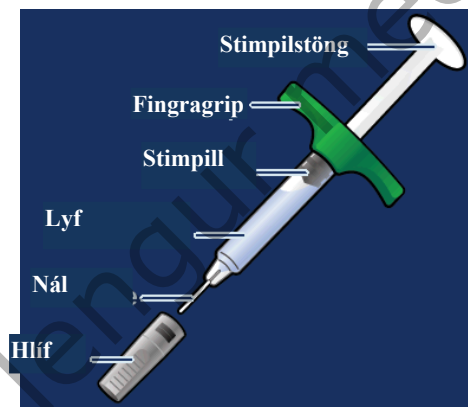
Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 7. Notkunarleiðbeiningar

- Í eftirfarandi leiðbeiningum er útskýrt hvernig hægt er að sprauta sig sjálf/ur undir húð með Cyltezo í áfylltri sprautu. Lestu fyrst vandlega allar leiðbeiningarnar og fylgdu þeim síðan skref fyrir skref.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun leiðbeina þér varðandi aðferðina við að sprauta sig sjálf/ur.
- **EKKI** reyna að sprauta lyfinu sjálf/ur fyrir en öruggt er að þú skiljir hvernig á að undirbúa og gefa inndælingu.
- Að viðeigandi þjálfun lokinni getur þú framkvæmt inndælinguna sjálf/ur eða annar einstaklingur, til dæmis fjölskyldumeðlimur eða vinur.
- Aðeins skal nota hverja áfyllta sprautu fyrir eina inndælingu.
- Geymið þar sem börn ná ekki til.

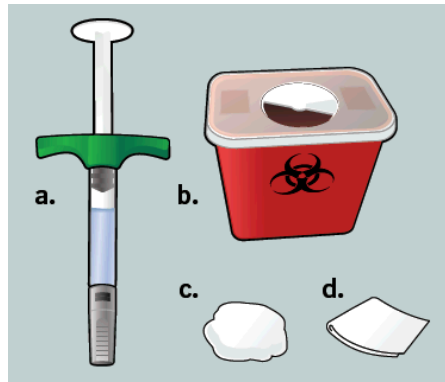
### Cyltezo áfyllt sprauta

Cyltezo áfyllta sprautan er einnota áfyllt sprauta sem gefur fyrirfram ákveðinn lyfjaskammt.



- **EKKI MÁ** fjarlægja hlífina þar til rétt fyrir inndælinguna (skref 6).

## 1) Taktu til það sem til þarf

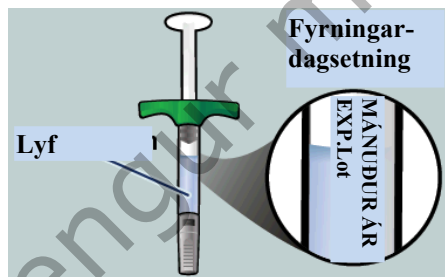


Settu það sem til þarf á **hreinan, sléttan flöt**:

- Eina Cyltezo áfyllta sprautu, tekin úr kæli. **Bíddu í 30 mínútur** meðan lyfið hitnar. Inndæling á köldu lyfi getur valdið óþægindum.
- Nálabox (fylgir ekki)
- Bómullarhnoðri eða grisja (fylgir ekki)
- Sprittþurrka

Ef þú hefur ekki handbæran allan útbúnaðinn sem talinn er upp hér fyrir ofan skaltu hafa samband við lyfjafræðing áður en haldið er áfram.

## 2) Skoðaðu áfylltu sprautuna



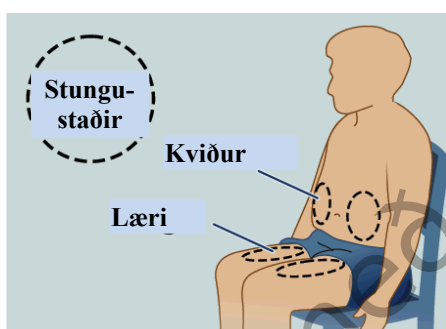
- Skoðaðu Cyltezo áfylltu sprautuna, lyfið og fyrningardagsetninguna.
- Það er eðlilegt að sjá loftból. Loftbóluna þarf ekki að fjarlægja áður en lyfinu er sprautað.
- **EKKI MÁ** nota áfylltu sprautuna ef:
  - Fyrningardagsetningin sem kemur fram á öskjunni er liðin
  - Lyfið er skýjað, litabreytingar eru á því, það er frosið eða inniheldur flögur eða agnir
  - Áfyllta sprautan virðist með sprungu, skemmd eða lekur
  - Áfyllta sprautan hefur þegar verið notuð
  - Áfyllta sprautan hefur verið skilin eftir í beinu sólarljósi

### 3) Þvoðu þér um hendur



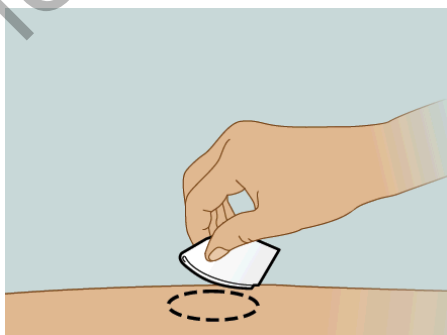
- Þvoðu þér um hendur með sápu og vatni og þurrkaðu þær alveg.

### 4) Veldu stungustað



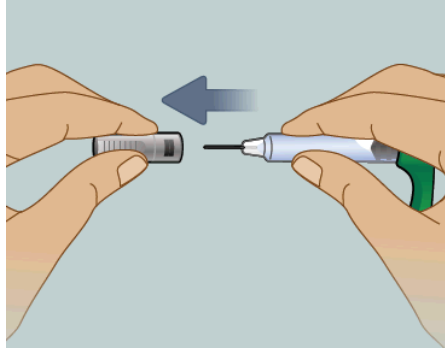
- Veldu svæði á **efra hluta læris eða kvið/maga** (að minnsta kosti 5 sentímetrum frá nafla).
- Veldu annan stað í hvert sinn sem þú sprautar þig að minnsta kosti 2,5 sentímetrum frá fyrri stungustað.
- Ekki velja svæði sem eru aum, marin eða með öri.
- Ekki sprauta í gegnum fatnað.

### 5) Þrífðu væntanlegan stungustað



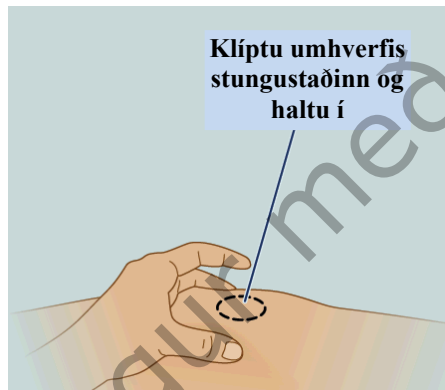
- Notaðu sprittþurrku til að þrifa væntanlegan stungustað.
- Ekki snerta svæðið aftur áður en þú sprautar lyfinu.

## 6) Fjarlægðu nálarhlífina



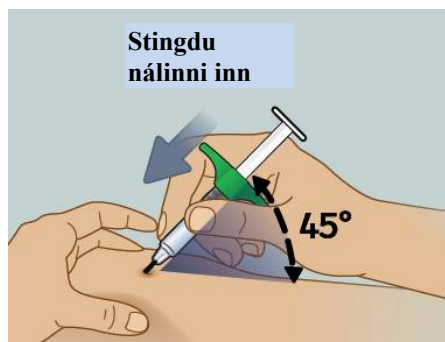
- Fjarlægðu nálarhlífina varlega með því að draga hana beint af áfylltu sprautunni. Ekki snerta nálina eða láta nálina komast í snertingu við neitt.
- Fleygðu hlífinni í nálaboxið.
- Ekki reyna að setja hlífina aftur á nálina.

## 7) Klíptu í húðina



- Klíptu varlega í húðina umhverfis væntanlegan stungustað sem búið er að þrifa og haltu þétt. Þú munt sprauta í húðsvæðið sem ris á milli fingranna.

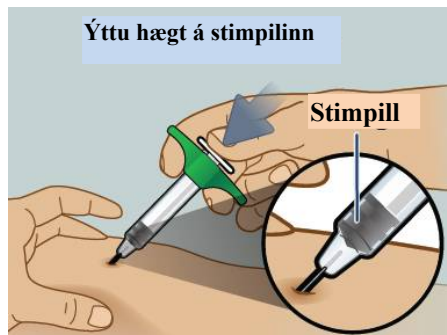
## 8) Stingdu nálinni inn



- Haltu sprautunni þannig að hún myndi u.þ.b. 45 horn við stungustaðinn, stingdu síðan nálinni í húðina með snöggrri, jafnri hreyfingu.

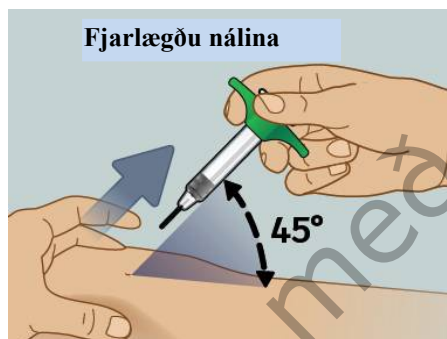


## 9) Sprautaðu lyfinu



- Notaðu þumalinn og ýttu hægt niður á stimpilstöngina þar til búið er að gefa allt lyfið í sprautunni. Stimpillinn á að ná til botns í sprautunni.

## 10) Fjarlægðu nálina úr húðinni



- Fjarlægðu nálina úr húðinni við sama halla og þú stakkt henni inn (45 gráðu horn).
- Ekki snerta nálina.
- Ef þarf, skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grísku á stungustaðinn til að stöðva blæðingu.
- Ekki má nudda stungustaðinn.



## 11) Fleygðu áfylltu sprautunni



- Fleygðu Cyltezo áfylltu sprautunni í nálabox.
- Ekki nota aftur áfyllta sprautu sem búið er að nota.
- Geymdu nálaboxið ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

- **EKKI MÁ** fleygja (farga) áfylltum sprautum með heimilissorpi.

**Ef einhver mistök verða við inndælingu má ekki nota aðra Cyltezo áfyllta sprautu. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann.**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna Adalimumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### 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 öryggiskort sjúklings, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Cyltezo og á meðan meðferð með Cyltezo stendur. Hafðu öryggiskortið 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 Cyltezo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cyltezo
3. Hvernig nota á Cyltezo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cyltezo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Cyltezo og við hverju það er notað

Cyltezo inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Cyltezo er ætlað til meðferðar við þeim bólgusjúkdómum sem lýst er hér á eftir:

- Iktsýki,
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- Festumeinstengdri liðagigt,
- Hryggikt,
- Áslægum hryggbólgujúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu,
- Sóraliðbólgu,
- Sóra,
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu,
- Crohns sjúkdómi,
- Sáraristilbólgu og
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Cyltezo, adalimumab er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast tilteknu marksvæði.

Marksvæði adalimumabs er prótein sem nefnist tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) sem er til staðar í auknu magni við bólgusjúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast TNF $\alpha$  dregur Cyltezo úr bólguferli þessara sjúkdóma.

## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Cyltezo 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 sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef virkni af þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Cyltezo til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Cyltezo til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Cyltezo getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða sem sjúkdómurinn veldur og bætt getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Cyltezo notað með metotrexati. Nota má Cyltezo eitt sér ef lækurinn telur að metotrexat eigi ekki við.

## Sjálfvakin fjöllidagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöllidagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma venjulega fyrst fram í æsku.

Cyltezo er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöllidagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef virkni af þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður sjúklingum gefið Cyltezo til meðferðar við sjálfvakinni fjöllidagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

## Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Cyltezo er notað til meðferðar við hryggikt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg virkni af þeim lyfjum verður Cyltezo notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Cyltezo er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Cyltezo getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætt starfsvirkni.

## Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgusjúkdómur í húð 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.

Cyltezo er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Cyltezo 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 unglíngum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur 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. Örmýndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Cyltezo er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri. Cyltezo getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Þér gæti fyrst verið gefin önnur lyf. Ef virknin er ekki nægjanleg af þessum lyfjum, verður þér gefið Cyltezo.

### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Adalimumab er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef þessi lyf virka ekki nægjanlega verður Cyltezo notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

### Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Cyltezo er notað til meðferðar við sáraristilbólgu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með sáraristilbólgu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef þessi lyf virka ekki nægjanlega verður Cyltezo 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. Cyltezo virkar þannig að það dregur úr bólgunni.

Cyltezo 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

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljóttandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið).

## **2. Áður en byrjað er að nota Cyltezo**

### **Ekki má nota Cyltezo**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál.

- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cyltezo er notað.

#### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú ert með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjosti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Cyltezo og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

#### Sýking

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Cyltezo hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Cyltezo stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar í tengslum við veiklað ónæmiskerfi) og sýklasótt (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Cyltezo.

#### 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 Cyltezo hefst. Það felst í ítarlegu mati, meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í öryggiskortið. Mjög mikilvægt er að segja læknum 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 (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

#### Ferðalög/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum 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 læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

#### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Cyltezo getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

### Einstaklingar 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 Cyltezo. Þú og lækurinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Cyltezo. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

### Skurðaðgerð eða tannaðgerð

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja læknum frá því ef þú notar Cyltezo. Lækurinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun lyfsins.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdóm sem hefur áhrif á einangrunarlagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS-sjúkdómur)) mun lækurinn ákveða hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Cyltezo. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bóluefni

- Ákveðin bóluefni innihalda veiklaðar en lifandi tegundir baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þau á ekki að nota samtímis meðferð með Cyltezo þar sem þau gætu valdið sýkingum. Ráðfærðu þig við lækurinn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar áætlaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en meðferð með Cyltezo er hafin, ef hægt er. Ef þú hefur fengið Cyltezo á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Cyltezo á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

### Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og þú ert í meðferð með Cyltezo þarf lækurinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækurinn. Lækurinn mun ákveða hvort þú átt að nota Cyltezo.

### Hiti, mar, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til þess að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þrálátan hita, fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölir eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að lækurinn ákveði að stöðva meðferðina.

## Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sem nota adalimumab eða aðra TNF $\alpha$ -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 (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Cyltezo. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Cyltezo.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef áverkar eða skemmd húðsvæði sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD), sem eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða þú reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti þér.

## Heilkenni sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome)

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Cyltezo leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum. Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

## **Börn og unglíngar**

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Cyltezo.
- Cyltezo má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfylltan lyfjapenna ef mælt er með öðrum skammti en 40 mg.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Cyltezo**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Cyltezo ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gígtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gígtarlyfjum án stera (NSAID) meðtöldum.

Ekki má nota Cyltezo ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

## **Meðganga og brjóstgjöf**

- 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 Cyltezo.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Cyltezo 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 Cyltezo meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Cyltezo á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Cyltezo á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### Akstur og notkun véla

Cyltezo getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning um að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Cyltezo.

### Nálarhlífin inniheldur latex

Innri hluti loksins (nálarhlífin) á sprautunni inniheldur náttúrulegt gúmmi (latex). Það getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem eru næmir fyrir latexi.

### Cyltezo inniheldur natríum

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

## 3. Hvernig nota á Cyltezo

Notið lyfið alltaf eins og lækniurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, 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 Cyltezo. Nota má Cyltezo eitt sér ef lækniurinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Cyltezo má vera að lækniurinn 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*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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. Halda skal notkun Cyltezo áfram eins lengi og lækningin segir til um. Læknirinn gæti aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku eftir því hvernig svörin við lyfinu er.

### Börn og unglingar með skellusóra

*Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

*Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Cyltezo 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 (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 (gefið 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 lækningin hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

### Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára aldri, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Cyltezo er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi), fylgt á eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef þessi skammtur virkar ekki nægjanlega, gæti lækningin aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sóttþreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

### Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg í upphafi (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku frá því tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari áhrifum má vera að lækningin ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða 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 þessi skammtur virkar ekki nægjanlega, má vera að lækningin auki skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

## Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

### *Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem veiga minna en 40 kg*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

### *Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem veiga 40 kg eða meira*

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 (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 þessi skammtur virkar ekki nægjanlega, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

### Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg Cyltezo skömmtun handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í viku 0 og 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í viku 2 og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nægjanlega má vera að læknirinn ákveði að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

### Fullorðnir með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Venjulegur skammtur hjá fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær inndælingar sama dag), fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Cyltezo eins lengi og læknirinn hefur sagt þér.

Ef um er að ræða æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar má áfram nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið meðan á notkun Cyltezo stendur. Cyltezo 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 veiga minna en 30 kg*

Cyltezo er aðeins fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna. Því er ekki hægt að gefa Cyltezo börnum sem þurfa minna en fullan 40 mg skammt. Ef þörf er á öðrum skammti skal nota önnur lyf með adalimumabi sem bjóða upp á slíkt.

#### *Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem veiga að minnsta kosti 30 kg*

Venjulegur skammtur af Cyltezo er 40 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Cyltezo er gefið með inndælingu undir húð.

Ítarlegar leiðbeiningar um inndælingu Cyltezo er að finna í kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“.

## Ef notaður er stærri skammtur af Cyltezo en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Cyltezo oftast en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

## Ef gleymist að nota Cyltezo

Ef þú gleymir að sprauta þig með Cyltezo 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 hefur ekki gleymt skammti.

## Ef hætt er að nota Cyltezo

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Cyltezo. 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 sumar verið alvarlegar og krafist meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í 4 mánuði eða meira eftir síðustu meðferð með Cyltezo.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknisaðstoðar tafarlaust:**

- 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 læknum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- 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 vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið 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
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar 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
- migreni
- 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 (uppsafnað blóð undir húð)
- 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 svítamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnvandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur bólgu í viðkomandi vef)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sárgræðsla.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum):

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýking
- bakteríusýking
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- þar með talin eitlakrabbamein (eitlaæxli) og
- sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (yfirleitt sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmd)
- heilablóðfall
- 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
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (uppsöfnun fitu 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 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 augans og Guillain-Barré heilkenni, sem er 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
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmislifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð

- regnbogaróðasótt (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)
- lifrabílon
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (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 lifrarendím.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar niðurstöður mælinga á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktatdehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn 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. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### 5. Hvernig geyma á Cyltezo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnunni/öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Cyltezo áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 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 14 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 frárennislagnir 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

### Cyltezo inniheldur

Virka innihaldsefnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru: natríumasetatþríhýdrat, ísedik, trehalósatvíhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Cyltezo og pakkningastærðir

Cyltezo 40 mg stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð 0,8 ml tær eða örlítið ópallýsandi lausn af 40 mg af adalimumabi.

Cyltezo áfyllti lyfjapenninn er einnota hvítur og grænn penni með gráu loki sem inniheldur sprautu úr gleri sem inniheldur Cyltezo. Gluggar eru á hvorri hlið lyfjapennans þar sem hægt er að sjá Cyltezo lausnina í sprautunni.

Cyltezo áfyllti lyfjapenninn er fáanlegur í pakkningum sem innihalda 1, 2, 4 eða 6 áfyllta lyfjapenna. Pakkningin með 1 áfylltum lyfjapenna inniheldur 2 sprittþurrkur (1 til vara). Í pakkningunum með 2, 4 og 6 áfylltum lyfjapenum fylgir 1 sprittþurrka hverjum lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Cyltezo getur verið fáanlegt í áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

### Markaðsleyfishafi

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Þýskaland

### Framleiðandi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Þýskaland



Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

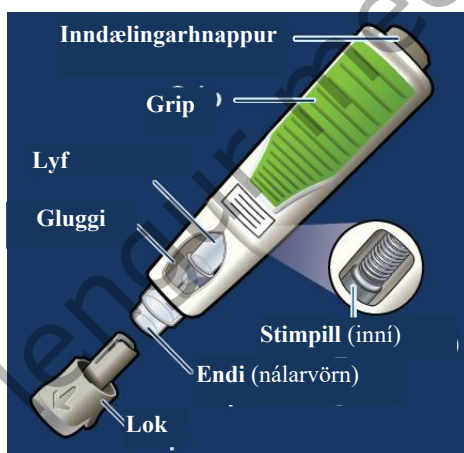
Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

## 7. Notkunarleiðbeiningar

- Í eftirfarandi leiðbeiningum er útskýrt hvernig hægt er að sprauta sig sjálf/ur undir húð með Cyltezo í áfylltum lyfjapenna. Lestu fyrst vandlega allar leiðbeiningarnar og fylgdu þeim síðan skref fyrir skref.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun leiðbeina þér varðandi aðferðina við að sprauta sig sjálf/ur.
- **EKKI** reyna að sprauta lyfinu sjálf/ur fyrir en öruggt er að þú skiljir hvernig á að undirbúa og gefa inndælingu.
- Að viðeigandi þjálfun lokinni getur þú framkvæmt inndælinguna sjálf/ur eða annar einstaklingur, til dæmis fjölskyldumeðlimur eða vinur.
- Aðeins skal nota hvern áfylltan lyfjapenna fyrir eina inndælingu.
- Geymið þar sem börn ná ekki til.

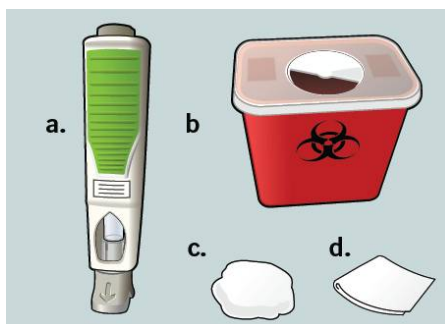
### Cyltezo áfylltur lyfjapenni

Cyltezo áfyllti lyfjapenninn er einnota áfylltur lyfjapenni sem gefur fyrirfram ákveðinn lyfjaskammt.



- **EKKI MÁ** fjarlægja lokið þar til rétt fyrir inndælinguna (skref 6).

#### 1) Taktu til allt sem til þarf



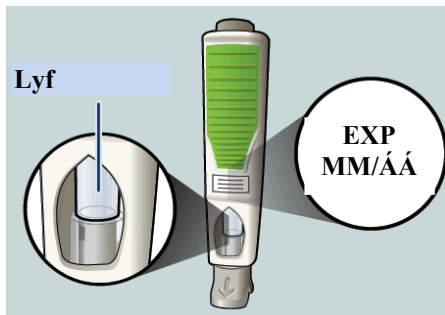
Taktu til allt sem til þarf á **hreinan, sléttan flöt**:

- a. Einn Cyltezo áfylltur lyfjapenni, tekinn úr kæli. **Bíddu í 30 mínútur** meðan lyfið hitnar. Inndæling á köldu lyfi getur valdið óþægindum.
- b. Nálabox (fylgir ekki)

- c. Bómullarhnoðri eða grisja (fylgir ekki)
- d. Sprittþurrka

Ef þú hefur ekki handbæran allan útbúnaðinn sem talinn er upp hér fyrir ofan skaltu hafa samband við lyfjafræðing áður en haldið er áfram.

## 2) Skoðaðu áfyllta lyfjapennann



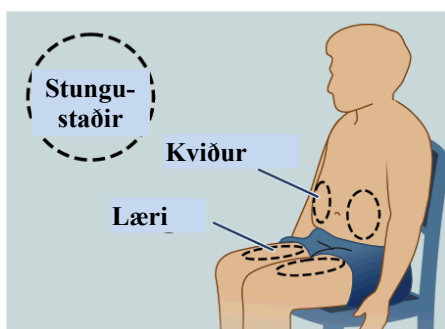
- Skoðaðu Cyltezo áfyllta lyfjapennann, lyfið og fyrningardagsetninguna.
- Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur í lyfinu.
- **EKKI MÁ** nota Cyltezo áfyllta lyfjapennann ef:
  - Fyrningardagsetningin sem kemur fram á öskjunni er liðin
  - Lyfið er skýjað, litabreytingar eru á því, það er frosið eða inniheldur flögur eða agnir
  - Áfyllti lyfjapenninn virðist með sprungu, skemmdur eða lekur
  - Áfyllti lyfjapenninn hefur þegar verið notaður
  - Áfyllti lyfjapenninn hefur dottið
  - Áfyllti lyfjapenninn hefur verið skilinn eftir í beinu sólarljósi

## 3) Þvoðu þér um hendur



- Þvoðu þér um hendur með sápu og vatni og þurrkaðu þær alveg.

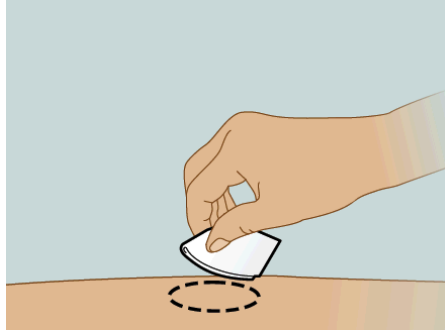
## 4) Veldu stungustað



- Veldu svæði á **efra hluta læris eða kvið/maga** (að minnsta kosti 5 sentímetrum frá nafla).

- Veldu annan stað í hvert sinn sem þú sprautar þig að minnsta kosti 2,5 sentímetrum frá fyrri stungustað.
- Ekki velja svæði sem eru aum, marín eða með öri.
- Ekki sprauta í gegnum fatnað.

#### 5) Þrífðu væntanlegan stungustað



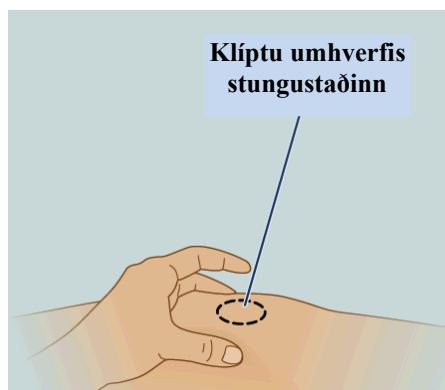
- Notaðu sprittþurrku til að þrifa væntanlegan stungustað.
- Ekki snerta svæðið aftur áður en þú sprautar lyfinu.

#### 6) Fjarlægðu lokið



- Fjarlægðu lokið með því að draga það beint af áfyllta lyfjapennanum. Ekki snúa lokinu. Snúningur loksins getur skemmt nálina.
- Fleygðu lokinu í nálaboxið.

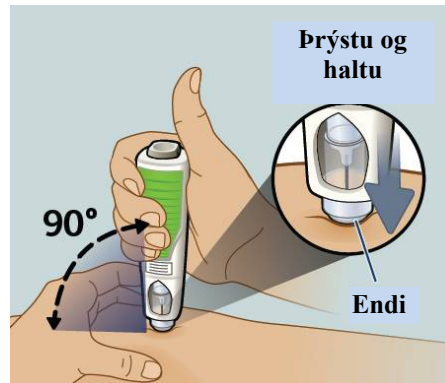
#### 7) Klíptu í húðina



- Klíptu varlega í húðina umhverfis væntanlegan stungustað sem búið er að þrifa og haltu þétt. Þú munt sprauta í húðsvæðið sem rís á milli fingranna.
- Áður en þú sprautar lyfinu skaltu lesa skref 8 A-C til að læra réttu aðferðina við að gefa skammt.

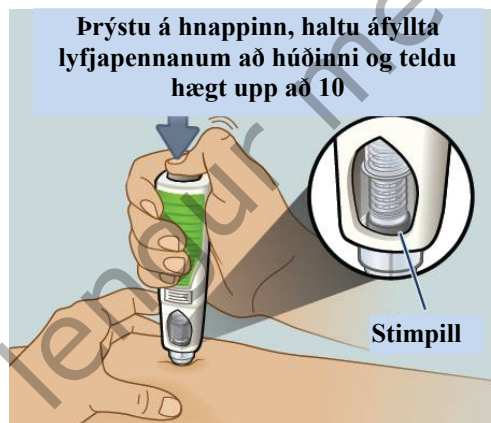
8) Áður en þú sprautar þig skaltu lesa skref 8 A-C til að læra réttu aðferðina við að gefa skammt.

**A. Undirbúðu að gefa skammt**



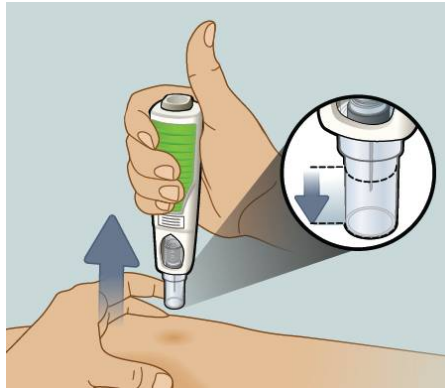
- Haltu áfyllta lyfjapennanum beint upp frá inndælingarstaðnum (við 90 gráðu horn). Reyndu að hylja ekki gluggann með höndinni.
- Þrýstu endanum þétt á inndælingarstaðinn. Inndælingarhnappurinn aflæst og er tilbúinn til notkunar.

**B. Gefðu skammtinn**



- Gefðu **allan skammtinn**:
  - Þrýstu á inndælingarhnappinn einu sinni (þú átt að heyra „smell“ sem gefur til kynna að inndælingin er hafin) og haltu áfyllta lyfjapennanum þétt að húðinni á meðan þú telur **hægt upp að 10**.
  - Ekki hreyfa áfyllta lyfjapennann meðan á inndælingunni stendur.
- Áður en áfyllti lyfjapenninn er tekinn af húðinni skaltu staðfesta að allur skammturinn hafi verið gefinn með því að ganga úr skugga um að stimpillinn (sem sést í glugganum) hafi náð til botns í áfyllta lyfjapennanum.

### C. Fjarlægðu áfyllta lyfjapennann



- Lyftu áfyllta lyfjapennanum beint upp af húðinni. Nálarvörnin á endanum fer sjálfvirkt niður til að hylja nálina.
- Ef þarf, skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn til að stöðva blæðingu.
- Ekki má nudda stungustaðinn.



### 9) Fleygðu áfyllta lyfjapennanum



- Ekki reyna að nota aftur Cyltezo áfylltan lyfjapenna sem búið er að nota.
- Fleygðu öllum Cyltezo áfylltum lyfjapennum í nálaboxið.
- Geymdu nálaboxið ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**Ef einhver mistök verða við inndælingu má ekki nota annan Cyltezo áfylltan lyfjapenna. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann.**