

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Hulio 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

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

Adalimumab er raðbrigða, manna einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínaþamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver áfyllt sprauta inniheldur 19,1 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær til örllítið óþallýsandi, litlaus til dauf gulbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

Hulio er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstempandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Hulio 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

Hulio 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 slíkar meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellusóri hjá börnum

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Hulio 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 slíkar meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

Hulio er ætlað til meðferðar á langvinnri framæðubólgu (anterior uveitis) sem ekki er af völdum sýkingar 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 Hulio er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Hulio. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Hulio meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Hulio eiga að fá sérstakt áminningarkort sjúklings.

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

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

Skammtar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1: Hulio skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjöliliðagigt

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2: Hulio skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3: Hulio skammtar fyrir börn með skellusóra

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

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

Ef ábending er fyrir því að endurtaka meðferð með Hulio 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.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4: Hulio skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

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

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

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 5: Hulio skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu

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

Þegar Hulio 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 Hulio 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).

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

Hulio er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF (tumour necrosis factor)-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 adalimumabi. 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 Hulio 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 Hulio áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með adalimumabi stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Hulio og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun adalimumabs 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 Hulio hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt læknisfræðilegt mat á sögu sjúklings um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við einstaklinga með virka berkla og sögu um og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf (þ.e. berklahúðpróf og röntgenmyndtaka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklingsins. Þeir sem ávísar 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 Hulio (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 Hulio er hafin.

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

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

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 Hulio skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), 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 adalimumabi 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 Hulio, 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 Hulio og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumab meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi m.a. heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu, og útlægan afmýlingarsjúkdóm m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun adalimumabs handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Hulio 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 Hulio 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 adalimumab og voru ekki alvarleg voru sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar adalimumab. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal stöðva notkun Hulio tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

Í rannsókn hjá 64 sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi komu ekki fram neinar vísbendingar um bælingu síðkomins ónæmissvars, lækkun á þéttni 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-blokkum.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst $\leq$ 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 ýmis konar mismunandi illkynja sjúkdóma, þar með talið mjög sjaldgæfa illkynja sjúkdóma sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum á meðferð með TNF-blokkum.

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 illvígna sjúkdómshættu 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 við samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og adalimumabs. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Hulio (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Með núverandi gögnum er ekki vitað hvort meðferð með adalimumabi hafi áhrif á hættuna á misvexti eða ristilskrabbameini. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu sem eru í aukinni hættu á að fá misvöxt eða ristilskrabbamein (t.d. sjúklingar með langvarandi sáraristilbólgu eða frumkomna herslis gallrásarbólgu (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 adalimumabi. Íhuga skal að hætta meðferð með Hulio hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23-gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þrígildu veirubóluefni 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 ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumabi er hafin.

Sjúklinga í meðferð með adalimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefnum (t.d. BCG bóluefni). Ekki er ráðlagt að gefa börnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi 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 adalimumab með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun adalimumabs (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Hulio hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

Sjálfsöfnæmi

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

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

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Hafa skal í huga langan helmingunartíma adalimumabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Sjúklingar sem þarfnast skurðaðgerðar á meðan þeir eru í meðferð með adalimumabi skulu vera undir nánú 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

Sorbitól

Lyfið inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölíðagigt 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 adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun adalimumabs og abatacept (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Hulio 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 (óaðlagð 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 (óaðlagð líkindahlutfall 1,14; 95%CI 0,31-4,16). Aðlagð 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 α , getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura. Adalimumab skal einungis nota á meðgöngu ef greinileg þörf er á.

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

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólki í mjög lágri þéttni með adalimumab til staðar í brjóstamjólki 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 adalimumab meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Adalimumab getur haft minniháttar áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Svimi og sjóntruflanir geta komið fram eftir gjöf adalimumabs (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 fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt), sem og sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm (hryggigt og áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt (ankylosing spondylitis) samkvæmt myndgreiningu), soralíðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svtakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarrannsóknirnar náðu til 6.089 sjúklinga sem fengu adalimumab og 3.801 sjúklings sem fékk lyfleysu eða virkt samanburðarlyf á samanburðartímabilinu.

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilarannsóknanna 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 adalimumab. 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, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)) 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.

Tafla 6: Aukaverkanir

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og influensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar),

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
		sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar ((þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og mycobacterium avium complex sýking), bakteríusýkingar augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾ , Kaposis sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, Blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki ¹⁾ , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi ¹⁾

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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 ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain- Barré heilkenni) ¹⁾
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek ¹⁾ , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum ¹⁾
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 ¹⁾
Lifur og gall *	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga, endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ , sjálfsnæmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun ¹⁾
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 (palmopantar pustular psoriasis)) ¹⁾ , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlos ¹⁾ , kláði

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ¹⁾ Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ , húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkur
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
Nýru og þvægfæri	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 ¹⁾
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóð- storknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning ²⁾
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sáragræðsla

* frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

²⁾ Meðalbreyting á líkamsþyngd frá upphafsgildi fyrir adalimumab var á bilinu frá 0,3 kg til 1,0 kg fyrir allar ábendingar fyrir fullorðna borið saman við (mínus) -0,4 kg til 0,4 kg fyrir lyfleysu yfir 4-6 mánaða meðferðartímabil. Þyngdaraukning um 5-6 kg hefur einnig sést í langtímaframhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1-2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá

sjúklingum með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

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

Sýkingar

Í lykilsamanburðarrannsóknunum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegna 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 adalimumab og 0,03 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf.

Í samanburðarrannsóknnum og opnum rannsóknnum 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 endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjöldgun

Í rannsóknnum á adalimumab hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknnum á adalimumab 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 adalimumab stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

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

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

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma sem tilkynnt var um u.þ.b. 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 rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

Lifur og gall

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

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

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

Hjá börnum með Crohns sjúkdóm var lagt mat á verkun og öryggi adalimumabs í 3. stigs rannsókn, sem stóð í allt að 52 vikur, á tveimur skammtaáætlunum með viðhaldsskömmtum byggðum á líkamsþyngd eftir innleiðslumeðferð með skömmtum byggðum á líkamsþyngd. Aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, en 4 þeirra fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð við grunnlínu.

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

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

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtur 80 mg í viku 0 og þar á eftir 40 mg aðra hverja viku frá og með viku 1) hjá 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 ALAT ≥ 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 ALAT í klínískum rannsóknum var hækkunin án einkenna og yfirleitt tímabundin og gekk til baka við áframhaldandi meðferð. Eftir markaðssetningu hefur þó einnig verið greint frá lifrabílu sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrabílu 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 adalimumab 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 Ofskömmun

Engar skammtaháðar eiturvefkanir 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.

Hulio er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Verkunarmáti

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

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

Lyfhrif

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

Hröð minnkun á CRP gildum sást einnig hjá börnum með sjálfvakta fjölíðagigt, 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 α . Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

Iktsýki hjá fullorðnum

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumab 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 ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumab eða lyfleysa.

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

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumab á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumab 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 adalimumab /metotrexati (MTX) aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að hætta notkun annarra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða halda áfram fyrri meðferð við iktsýki með því skilyrði að meðferðin væri stöðug í að minnsta kosti 28 daga. Þessar meðferðir voru metotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eða gullsölt. Sjúklingunum var með slembivali skipt í hópa sem fengu 40 mg af adalimumab 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 40 mg adalimumab aðra hverja viku/ásamt metotrexati, 40 mg adalimumab eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versnunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu 104

vikunum var lokið voru 497 sjúklingar skráðir í opna framhaldsrannsókn þar sem 40 mg adalimumab var gefið aðra hvora viku í allt að 10 ár.

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

ACR svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumab 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 ^{a**}		RA rannsókn II ^{a**}		RA rannsókn III ^{a**}	
	Lyfleysa / MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Lyfleysa n=110	Adalimumab ^b n=113	Lyfleysa/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mánuðir	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mánuðir	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mánuðir	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mánuðir	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mánuðir	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA rannsókn I í 24.viku, RA rannsókn II í 26.viku, og RA rannsókn III í 24. og 52.viku.

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat

**p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu.

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat lækni 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 adalimumab 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með 40 mg adalimumab 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 héldu 81 sjúklingur áfram á meðferð með 40 mg adalimumab 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 adalimumab auk hefðbundinnar meðferðar, tölfræðilega marktækt betri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar (p<0,001).

Í RA rannsóknum I-IV náðu sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumab tölfraðilega 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 adalimumab 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 ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
ACR 20						
52 Vika	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 Vika	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 Vika	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 Vika	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 Vika	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 Vika	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 adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi. c. p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumab 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 40 mg adalimumab aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með 40 mg adalimumab 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 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab /metotrexat meðferð hafði klínísku og tölfraðilega yfirburði á metotrexat eitt sér ($p < 0,001$) og Hulio 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, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumab. 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 40 mg adalimumab 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 40 mg adalimumab 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 ^a	Adalimumab /MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- Adalimumab /MTX (95% öryggisbil ^b)	p-gildi
Heildar Sharp skor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Úrátustig	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d skor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat

^b 95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.

^c Á grundvelli raðgreiningar.

^d Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	MTX n=257 (95% öryggisbil)	Adalimumab n=274 (95% öryggisbil)	Adalimumab /MTX n=268 (95% öryggisbil)	p-gildi ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
Heildar Sharp skor	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Úrátustig	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skor	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-gildi úr 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 adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.

^c p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumab 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 adalimumab í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með 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.

Skellusóri hjá fullorðnum

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

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

Í sórarannsókn II (CHAMPION) var öryggi og verkun adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab og metotrexat lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð

og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá vægu (< 1% sjúklinga) til í meðallagi alvarlegt (48%) til alvarlegt (46%) til mjög alvarlegt (6%).

Sjúklingar sem tóku þátt í öllum 2. stigs og 3. stigs sórarannsóknnum 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 11 og 12).

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

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

^a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).

^b p<0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu.

Tafla 12: Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

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

^a p<0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu.

^b p<0,001 adalimumab samanborið við metotrexat.

^c p<0,01 adalimumab samanborið við lyfleysu.

^d p<0,05 adalimumab samanborið við metotrexat.

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

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með adalimumab 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 (samalt 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 (samalt 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) „ekkt“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1%[123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8%[95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

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

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

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumab til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab 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 hópnum sem fékk adalimumab hafa náð PGA gildi sem „laus við“ eða „nánast laus við“ sóra á höndum og/eða fótum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (30,6% á móti 4,3%, talið í sömu röð [P = 0,014]).

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumab til samanburðar við lyfleysu hjá 217 fullorðnum sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab 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 13). adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA $\geq$ 10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og $\geq$ 5% (40% sjúklinga)).

Tafla 13: Sórarannsókn IV niðurstöður verkunar 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 eow N=109	Lyfleysa N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F ekkert/lágmark og $\geq$ 2-stiga ávinningur (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Hlutfallsleg breyting í heildarskori fyrir neglur; NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu.					

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

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Öryggi og verkun adalimumab var metið hjá yfir 1.500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 og ≤ 450), í slembuðum, tví-blindum 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 án blindunar 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

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

Tafla 14: Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun (Hlutfall sjúklinga)

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab	
	Lyfleysa N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Lyfleysa N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Vika 4					
Klínískt sjúkdómshlé	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klínísk svörun (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Öll p-gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 15. Niðurstöður hvað

varðar klínískt sjúkdómshlé voru til þess að gera lítið breytilegar, óháð fyrri meðferð með TNF-blokka.

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

Tafla 15: Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun (Hlutfall sjúklinga)

	Lyfleysa	40 mg Adalimumab aðra hverja viku	40 mg Adalimumab vikulega
Vika 26	N=170	N=172	N=157
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshlé, án steranotkunar í ≥ 90 daga ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vika 56	N=170	N=172	N=157
Klínískt sjúkdómshlé	12%	36%*	41%*
Klínísk svörun (CR-100)	17%	41%*	48%*
Sjúklingar í sjúkdómshlé, án steranotkunar í ≥ 90 daga ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum.

** $p < 0,02$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum.

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar.

Af þeim sjúklingum sem ekki sýndu svörun í viku 4 höfðu 43% sjúklinga í viðhaldsmeðferð með adalimumab 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.

Æðahjúpsbólga hjá fullorðnum

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

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

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

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

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

Klínísk svörun

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

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

Greining Meðferð	N	Meðferðar- brestur N (%)	Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti (mánuðir)	HR ^a	CI 95% fyrir HR ^a	P gildi ^b
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

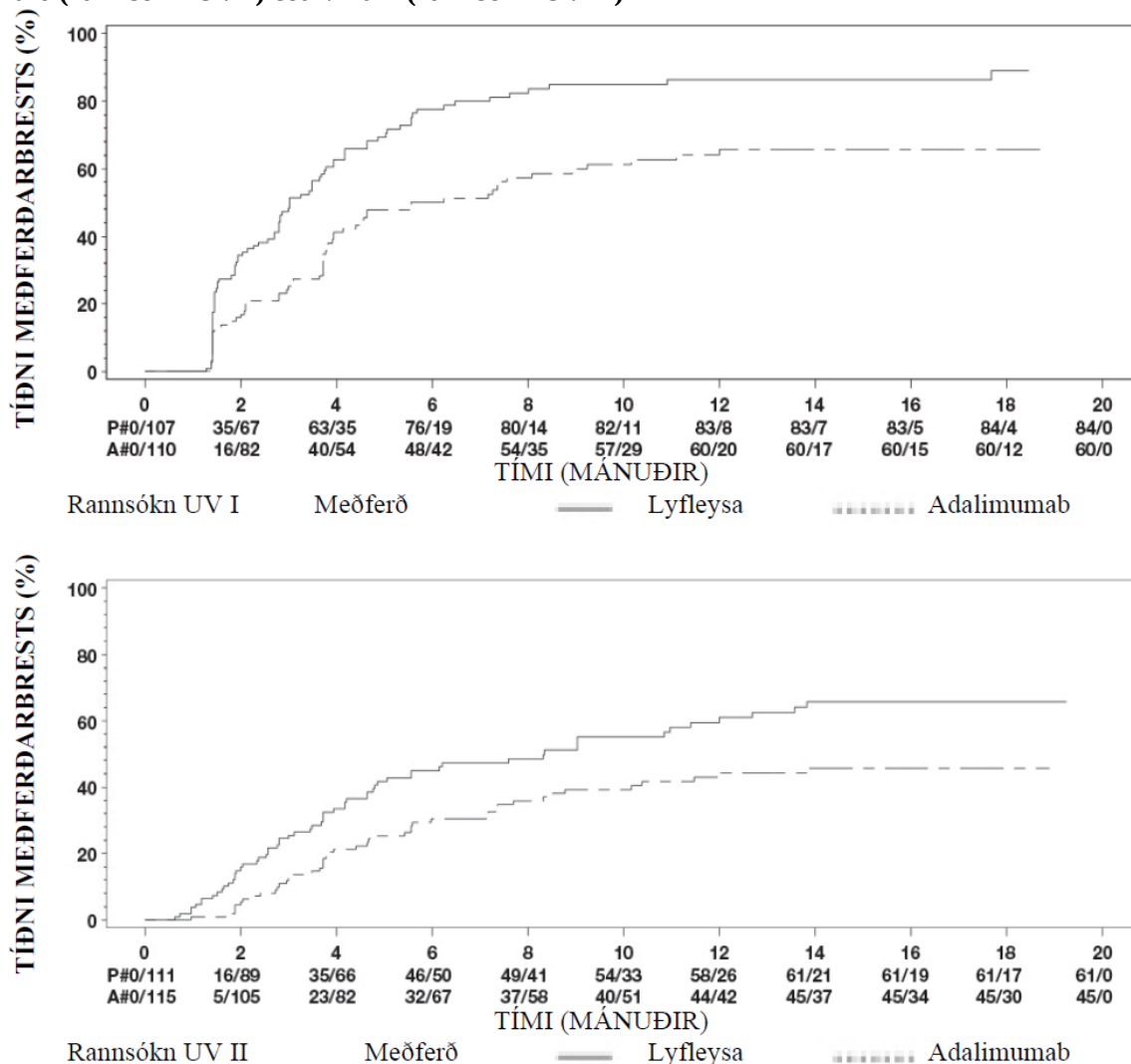
Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða í eða eftir viku 2 (rannsókn UV II) var talið sem tilvik. Þeir sem duttu úr rannsókninni af öðrum ástæðum en vegna meðferðarbrests voru ekki lengur taldir með.

^a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab miðað við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

^b 2-hliða P gildi úr log rank prófi.

^c NE = ekki hægt að meta. Tilvik kom fram hjá innan við helmingi þeirra sem voru í hættu.

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



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

Lífsgæði

Niðurstöður skráðar af sjúklingum varðandi sjóntengda virkni voru mældar í báðum klínísku rannsóknunum með NEI VFQ-25. Í rannsókn UV I var adalimumab tölulega betra í meirihluta

undirstiga með tölfræðilega marktækan meðalmun fyrir almenna sjón, augnverk, nærsjón, geðheilsu, og heildarstig og fyrir almenna sjón og geðheilsu í rannsókn UV II. Í rannsókn UV I voru áhrif tengd sjón adalimumab tölulega ekki í hag fyrir litasjón og fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

Ónæmingargeta

Myndun mótefna gegn adalimumabi tengist aukinni úthreinsun og minni verkun adalimumabs. Engin augljós tengsl eru milli tilvistar mótefna gegn adalimumabi og myndunar aukaverkana.

Vegna þess að rannsóknir á ónæmisvaldandi eiginleikum eru sértækar með tilliti til lyfsins er ekki hægt að gera samanburð á mótefnahlutfalli við önnur lyf.

Börn

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 adalimumabs í rannsókninni. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólguþæðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg adalimumabs aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 17.

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

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

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

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

Hópur	Metotrexat	Án metotrexat		
Fasi				
Opinn innleiðsluhluti 16 vikur				
Barna ACR 30 svörun (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)		
Verkun-niðurstöður				
Tvíblint 32 vikur	Adalimumab/metotrexat (n = 38)	Lyfleysa/metotrexat (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Lyfleysa (n = 28)
Sjúkdómur blossomar upp við lok 32 vikna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossomar upp	>32 vikur	20 vikur	>32 vikur	14 vikur

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Hjá þeim sem sýndu svörun í viku 16 (n=144) var barna ACR 30/50/70/90 svörun viðhaldið í allt að sex ár í opna viðbótarhlutanum hjá sjúklingum sem fengu adalimumab út rannsóknartímenn. 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 adalimumab og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumab 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 adalimumab 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 fjölleiðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs af adalimumab, 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 (NSAID-lyfja).

Í 12. viku var barna ACR 30 svörun 93,5% og í 24. viku var svörunin 90,0%, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með barna ACR 50/70/90 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 adalimumab var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja

vikur í 12 vikur. Á eftir tvíblindu hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá 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%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata (samt ekki marktækan) í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR svörun 50 og barna ACR 70 svörun.

Skellusóri hjá börnum

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

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

Tafla 19: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0.8 mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = methotrexate		
^b P=0,027. adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við MTX		
^c P=0,083. adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við MTX		

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 fyrri tvíblinda tímabilinu: PASI 75 svörun var 78,9% (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6% (10 af 19 þátttakendum).

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Lagt var mat á adalimumab í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn sem gerð var til þess að meta öryggi og verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með skömmtum byggðum á líkamsþyngd (< 40 kg eða ≥ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6-17 ára (báðum meðtöldum) með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist

(m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

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

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

Tafla 20: Viðhaldsskammtur

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

Verkun

Megin 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 21. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 22.

Tafla 21: CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038

* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

Tafla 22: CD rannsókn hjá börnum. Notkun barkstera eða 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 ¹
Notkun barkstera hætt	N= 33	N=38	
Vika 26	84,8%	65,8%	0,066
Vika 52	69,7%	60,5%	0,420
Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt²	N=60	N=57	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla³	N=15	N=21	

Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

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

³ skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst.

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

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

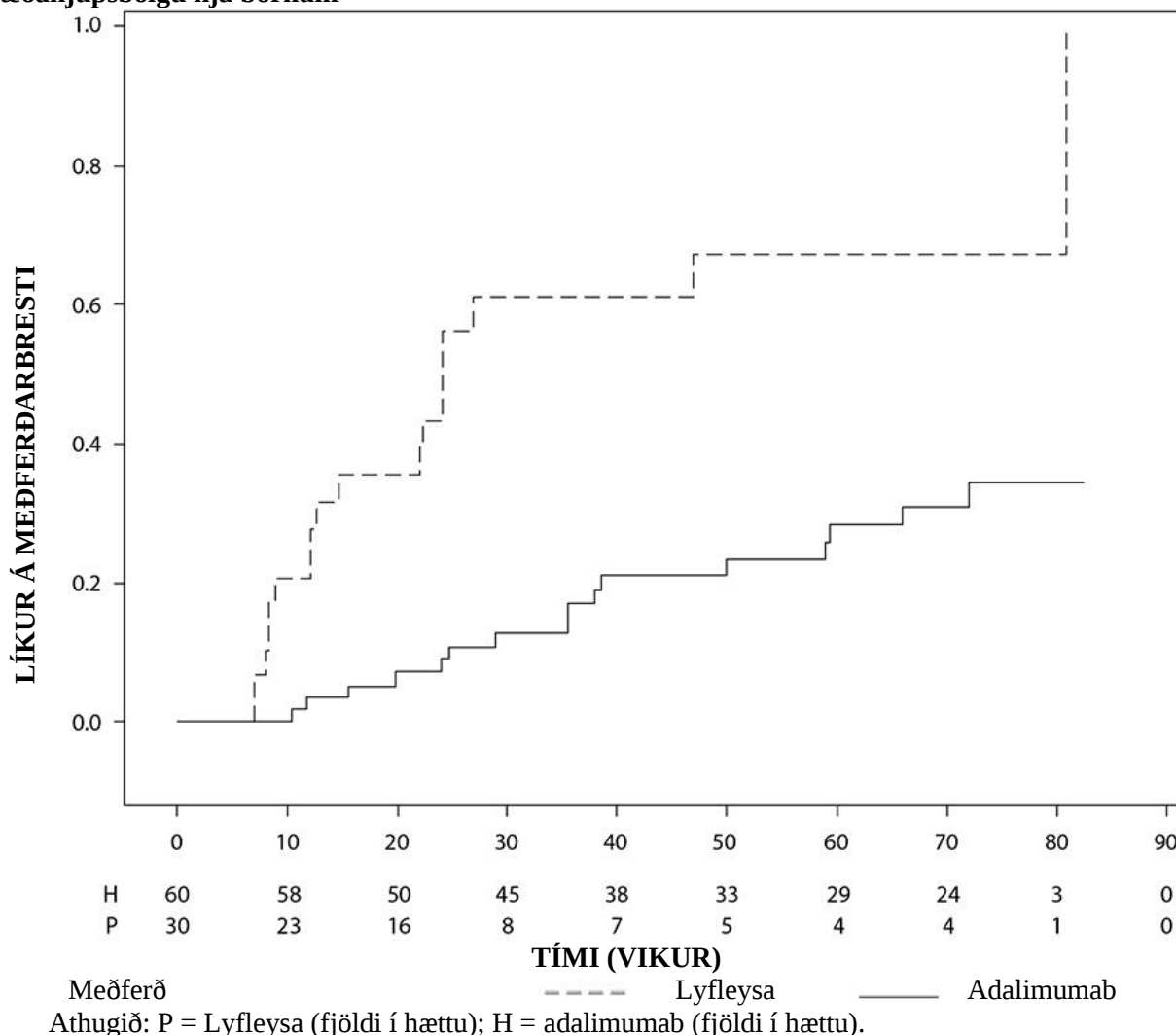
Öryggi og verkun adalimumab var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar 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 tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 2, $P < 0,0001$ frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



5.2 Lyfjahlvörf

Frásög og dreifing

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

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

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

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

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumab 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). Meðaltal lægstu þéttni ($\pm$ SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ μ 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 $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml í hópnum sem fékk hefðbundinn skammt og $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml í hópnum sem fékk lágskammt. Meðaltal lægstu þéttni hélst hjá sjúklingum sem fengu áfram meðferð með adalimumabi aðra hverja viku í 52 vikur. Hjá sjúklingum þar sem skammtur var aukinn úr annarri hverri viku í vikulega skammta var meðaltalsþéttni ($\pm$ SD) adalimumabs í sermi $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, vikulega) og $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, vikulega) í viku 52.

Útsetning fyrir adalimumabi við æðahjúpsbólgu 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, sjálfvakin liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband milli útsetningar og svörunar milli plasmáþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmáþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ 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 μ g/ml (95% CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, í sömu röð).

Fullorðnir

Frásög 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 þéttin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (Vss) frá 5 til 6 lítrum og lokaþrep 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 μ g/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 μ g/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

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

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

Hjá 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 µg/ml.

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

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum 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 adalimumab hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mónónatríum glútamát
Sorbitól (E420)
Metíónín
Pólýsorbit 80
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka Hulio áfyllta sprautu má geyma við allt að 25°C í allt að 8 vikur samfleytt. Áfylltu sprautuna verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 8 vikna tímabilsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hulio 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu með sjálfvirkri nálarhlíf. Sprautan er úr cyclo olefin plastfjölliðu með stimpli (chlorobutyl gúmmí) og nál (úr ryðfríu stáli) með nálarloki (butyl/dien fjölliðublönda og polypropylen).

Pakkningastærðir:

- 1 áfyllt sprauta
- 2 áfylltar sprautur

Ekki er víst að allar gerðir eða pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 17. september 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Hulio 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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

Adalimumab er raðbrigða, manna einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínaþamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 38,2 mg sorbitól (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær til örlítið óþallýsandi, litlaus til dauf gulbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

Hulio er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Hulio 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

Hulio 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 slíkar meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellusóri hjá börnum

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Hulio er ætlað til meðferðar við virkri miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (hidradenitis suppurativa acne inversa) hjá unglingum frá 12 ára aldri þegar svörun við hefðbundinni

altækri meðferð við graftarmyndandi svitakirtlabólgu hefur ekki verið fullnægjandi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Hulio 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 slíkar meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

Hulio er ætlað til meðferðar á langvinnri framæðubólgu (anterior uveitis) 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 Hulio er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Hulio. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Hulio meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Hulio eiga að fá sérstakt áminningarkort sjúklings

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

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

Skammtar

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölleiðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1: Hulio skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölleiðagigt

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2: Hulio skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt

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

Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 6 ára með festumeinstengda liðagigt. Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3: Hulio skammtar fyrir börn með skellusóra

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

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

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

Öryggi adalimumab 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.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

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

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

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

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

Hjá sjúklingum á unglingsaldri þar sem svörun er ekki fullnægjandi við Hulio 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 Hulio stendur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sótthreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Hulio stendur.

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

Ef rjúfa þarf meðferð Hulio, 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.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4: Hulio skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

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

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

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sáraristilbólga hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Hulio fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára með sáraristilbólgu er byggður á líkamsþyngd (tafla 5). Hulio er gefið undir húð.

Tafla 5: Hulio-skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu

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

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

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

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

Hulio er fáanlegt í ólíkum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 6: Hulio skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu

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

Þegar Hulio 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 Hulio hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

40 mg áfylltur penni og 40 mg áfyllt sprauta eru einnig fáanleg fyrir sjúklinga til að gefa fullan 40 mg skammt.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum 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 þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF (tumour necrosis factor)-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 adalimumabi. 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 Hulio 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 hættu er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Hulio áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Hulio stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Hulio og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun adalimumabs 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 Hulio hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt læknisfræðilegt mat á sögu sjúklings um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við einstaklinga með virka berkla og sögu um og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf (þ.e. berklahúðpróf og röntgenmyndtaka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklings. Þeir sem ávísar 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 Hulio (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 Hulio er hafin.

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

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

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 Hulio skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), 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 adalimumabi 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 lækis sem er sérfræðingur í meðhöndlun lifrabólgu B.

Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með adalimumabi, 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 Hulio og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumab 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 adalimumabs handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Hulio 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 Hulio 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 adalimumab voru mjög sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Ofnæmisviðbrögð sem tengdust adalimumab og voru ekki alvarleg voru sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar adalimumab. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal stöðva notkun Hulio tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

Í rannsókn hjá 64 sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með adalimumabi komu ekki fram neinar vísbendingar um bælingu síðkomins ónæmissvars, lækkun á þéttni 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-blokkum.

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

Mjög sjaldgæf tilfelli T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumab. 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 við samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og adalimumabs. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Hulio (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Með núverandi gögnum er ekki vitað hvort meðferð með adalimumabi hafi áhrif á hættuna á misvesti 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 gallrásarbólgu (PSC)), eða sem hafa sögu um misvöxt eða krabbamein í ristli ætti að skima fyrir misvesti 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 Hulio. Íhuga skal að hætta meðferð með adalimumabi 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 ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumab er hafin.

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

Hjartabilun

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

Sjálfsöfnæmi

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

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

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Hafa skal í huga langan helmingunartíma adalimumabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Sjúklingar sem þarfnast skurðaðgerðar á meðan þeir eru í meðferð með Hulio 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

Sorbitól

Lyfið inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt fruktósaóþol skulu ekki nota lyfið.

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölíðagigt hjá börnum og sjúklingum með sóralíðbólgu 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 adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun adalimumabs og abatacept (sjá kafla 4.4).

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 Hulio 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 (óaðlagð 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 (óaðlagð líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31-4,16). Aðlagð 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 α , 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 adalimumabi í móðurkviði lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðasta adalimumabsskammt 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 adalimumab 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda 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 adalimumab. 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, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)) við notkun adalimumabs.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 7: Aukaverkanir

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri 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 þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar ((þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ ,

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
		merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾ , Kaposis sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki ¹⁾ , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi ¹⁾
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 ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) ¹⁾
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , 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 ¹⁾ , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmýndun í lungum ¹⁾
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 ¹⁾
Lifur og gall *	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur,

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
		aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga, endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ , sjálfsnæmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun ¹⁾
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 (palmopantar pustular psoriasis)) ¹⁾ , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlos ¹⁾ , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaróðasótt ¹⁾ Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ , húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkur
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
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 ¹⁾
	Sjaldgæfar	Bólga

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning ²
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sáragræðsla

* frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹) þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

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

Sýkingar

Í lykilsamanburðarrannsóknunum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumab og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegna 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 adalimumab og 0,03 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf.

Í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum á adalimumab 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 berklartilfellanna komu fram innan átta mánaða eftir að meðferð hófst og vera má að þetta endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

Í rannsóknum á adalimumab hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknum á adalimumab 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 adalimumab stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 93 börnum við útsetningu sem var 65,3 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á Adalimumab hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarluta lykilrannsókna á adalimumab 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, soralíðbólgu, 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 adalimumab, 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 adalimumab og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0,7 (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

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

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma sem tilkynnt var um u.þ.b. 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 adalimumab 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 adalimumab í öllum rannsóknunum á iktsýki og soralíðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum.

Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

Lifur og gall

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

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

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

Hjá börnum með Crohns sjúkdóm var lagt mat á verkun og öryggi adalimumabs í 3. stigs rannsókn, sem stóð í allt að 52 vikur, á tveimur skammtaáætlunum með viðhaldsskömmtum byggðum á líkamsþyngd eftir innleiðslumeðferð með skömmtum byggðum á líkamsþyngd. Aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, en 4 þeirra fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð við grunnlínu.

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

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

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

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

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

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

Engar skammtaháðar eiturveirverkanir 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.

Hulio er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Verkunarmáti

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

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

Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

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

Verkun og öryggi

Fullorðnir með iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumab hvað varðar iktsýki 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 ≥ 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 adalimumab eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi. Í 26 vikur voru gefin 20 eða 40 mg af adalimumab 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 ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumab á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumab aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 viknanna tóku 457 sjúklingarnir þátt í áframhaldandi opinni rannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumab/metotrexati (MTX) aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að 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 fengur 40 mg af adalimumab 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 adalimumab 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 versnunar 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 hvora viku í allt að 10 ár.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR (American College of Rheumatology) 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 adalimumab og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 var í samræmi milli RA rannsókna I, II og III. Niðurstöður fyrir 40 mg aðra hverja viku eru teknar saman í töflu 8.

Tafla 8: ACR Svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (Hlutfall sjúklinga)

Svörun	RA Rannsókn I ^{***}		RA Rannsókn II ^{***}		RA Rannsókn III ^{***}	
	Lyfleysa/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Lyfleysa n=110	Adalimumab ^b n=113	Lyfleysa/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20 6 mánuðir 12 mánuðir	13,3% NA	65,1% NA	19,1% NA	46,0% NA	29,5% 24,0%	63,3% 58,9%
ACR 50 6 mánuðir 12 mánuðir	6,7% NA	52,4% NA	8,2% NA	22,1% NA	9,5% 9,5%	39,1% 41,5%
ACR 70 6 mánuðir 12 mánuðir	3,3% NA	23,8% NA	1,8% NA	12,4% NA	2,5% 4,5%	20,8% 23,2%

^a RA rannsókn I í 24 viku, RA rannsókn II í 26 viku, and RA rannsókn III í 24 og 52 viku.

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat

^{***}p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu.

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með adalimumab 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 héldu 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumab 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 adalimumab auk hefðbundinnar meðferðar, tölfræðilega marktækt betri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar (p<0,001).

Í RA rannsóknum I-IV náðu sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumab 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 adalimumab og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og adalimumab eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

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

Svörun	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab /MTX n=268	p-gildi ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
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 adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.

^c p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumab einu sér og metotrexati einu sér með Mann-Whitney U prófi.

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var ACR svörunarhlutfalli viðhaldið samkvæmt eftirfylgni í allt að 10 ár. Af 542 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá adalimumab 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með adalimumab 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 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab/metotrexat meðferð hafði klínísku og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og adalimumab eitt sér (p<0,001) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð (p=0,447). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumab. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumab 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 adalimumab 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 10: Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III

	Lyfleysa/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- Adalimumab /MTX (95% Öryggisbil ^b)	p-gildi
Heildar Sharp skor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Úrátustig	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d skor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat^b 95% öryggisbil fyrir mismum á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab,^c Á grundvelli raðgreiningar^d Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	MTX n=257 (95% öryggisbil)	Adalimumab n=274 (95% öryggisbil)	Adalimumab /MTX n=268 (95% öryggisbil)	p-gildi ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
Heildar Sharp skor	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Úrátustig	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skor	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-gildi úr 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 adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.^c p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumab 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 herra 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 adalimumab 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 adalimumab í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með 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 þátttakendum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

Skellusóri hjá fullorðnum

Öryggi og verkun adalimumabs var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra ($\geq 10\%$ af yfirborði líkamans þakinn (body surface area (BSA) involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinga 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 (sórarannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum.

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

Í sórarannsókn II (CHAMPION) var öryggi og verkun adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab og metotrexat lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá vægu ($< 1\%$ sjúklinga) til í meðallagi alvarlegt (48%) til alvarlegt (46%) til mjög alvarlegt (6%).

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

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

Tafla 12: Sórarannsókn I (REVEAL) – Verkun eftir 16 vikur

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

^a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).

^b p<0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu.

Tafla 13: Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

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

^a p<0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu

^b p<0,001 adalimumab samanborið við metotrexat

^c p<0,01 adalimumab samanborið við lyfleysu

^d p<0,05 adalimumab samanborið við metotrexat

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

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með adalimumab 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 sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumab til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 16 vikur. Í viku 16 reyndust tölfræðilega marktækt fleiri úr hópnum sem fékk adalimumab hafa náð PGA gildi sem „laus við“ eða „nánast laus við“ sóra á höndum og/eða fótum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (30,6% á móti 4,3%, talið í sömu röð [$P = 0,014$]).

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumab til samanburðar við lyfleysu hjá 217 fullorðnum sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab 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 14). adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis ($BSA \geq 10\%$ (60% sjúklinga) og $BSA < 10\%$ og $\geq 5\%$) (40% sjúklinga).

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

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N=108	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N=109	Lyfleysa N=108	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N=109	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F ekkert/í lágmarki og ≥ 2 -stiga ávinningur (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Hlutfallsleg breyting í heildarskori fyrir neglur; NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab samanborið við lyfleysu					

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þöldu 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 III 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. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknum 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 15). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

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

	HS rannsókn I		HS rannsókn II	
	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega
HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% minnkun á verk í húð ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab borið saman við lyfleysu .

^a Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.

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

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

Meiri bati frá upphafsgildum 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 hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 16).

Tafla 16: Hlutfall sjúklinga^a sem náðu HiSCR^b í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulega adalimumabi í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N = 73	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 70	Adalimumab 40 mg vikulega N = 70
Vika 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vika 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð.

^b Sjúklingar sem uppfylltu sértæk skilmerki rannsóknaráætlunar um missi svörunar eða engan bata þurftu að hætta í rannsóknunum og voru taldir ekki svara meðferð.

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

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

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

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

Lagt var mat á hvenær klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem CDAI < 150) náðist í tveimur rannsóknum, CD rannsókn I (CLASSIC I) og CD rannsókn II (GAIN). Í CD rannsókn I var 299 sjúklingum, sem ekki höfðu áður fengið TNF-blokka, slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Lyfleysa í viku 0 og viku 2, adalimumab 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2, 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, og 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2. Í CD rannsókn II var 325 sjúklingum, sem ekki svöruðu lengur meðferð með infliximabi eða þöldu 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. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

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

Tafla 17: Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun (Hlutfall sjúklinga)

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab	
	Lyfleysa N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Lyfleysa N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Vika 4					
Klínískt sjúkdómshlé	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klínísk svörun (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Öll p-gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tafla 18: Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun (Hlutfall sjúklinga)

	Lyfleysa	40 mg Adalimumab aðra hverja viku	40 mg Adalimumab vikulega
Vika 26	N=170	N=172	N=157
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshlé, án steranotkunar í ≥ 90 daga ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vika 56	N=170	N=172	N=157
Klínískt sjúkdómshlé	12%	36%*	41%*
Klínísk svörun (CR-100)	17%	41%*	48%*
Sjúklingar í sjúkdómshlé, án steranotkunar í ≥ 90 daga ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum.

** $p < 0,02$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum.

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar.

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

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

Lífsgæði

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

Fullorðnir með æðahjúpsbólgu

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

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

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

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

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

Klínísk svörun

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

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

Greining Meðferð	N	Meðferðar- brestur N (%)	Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti (mánuðir)	HR ^a	CI 95% fyrir HR ^a	P gildi ^b
Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tími fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

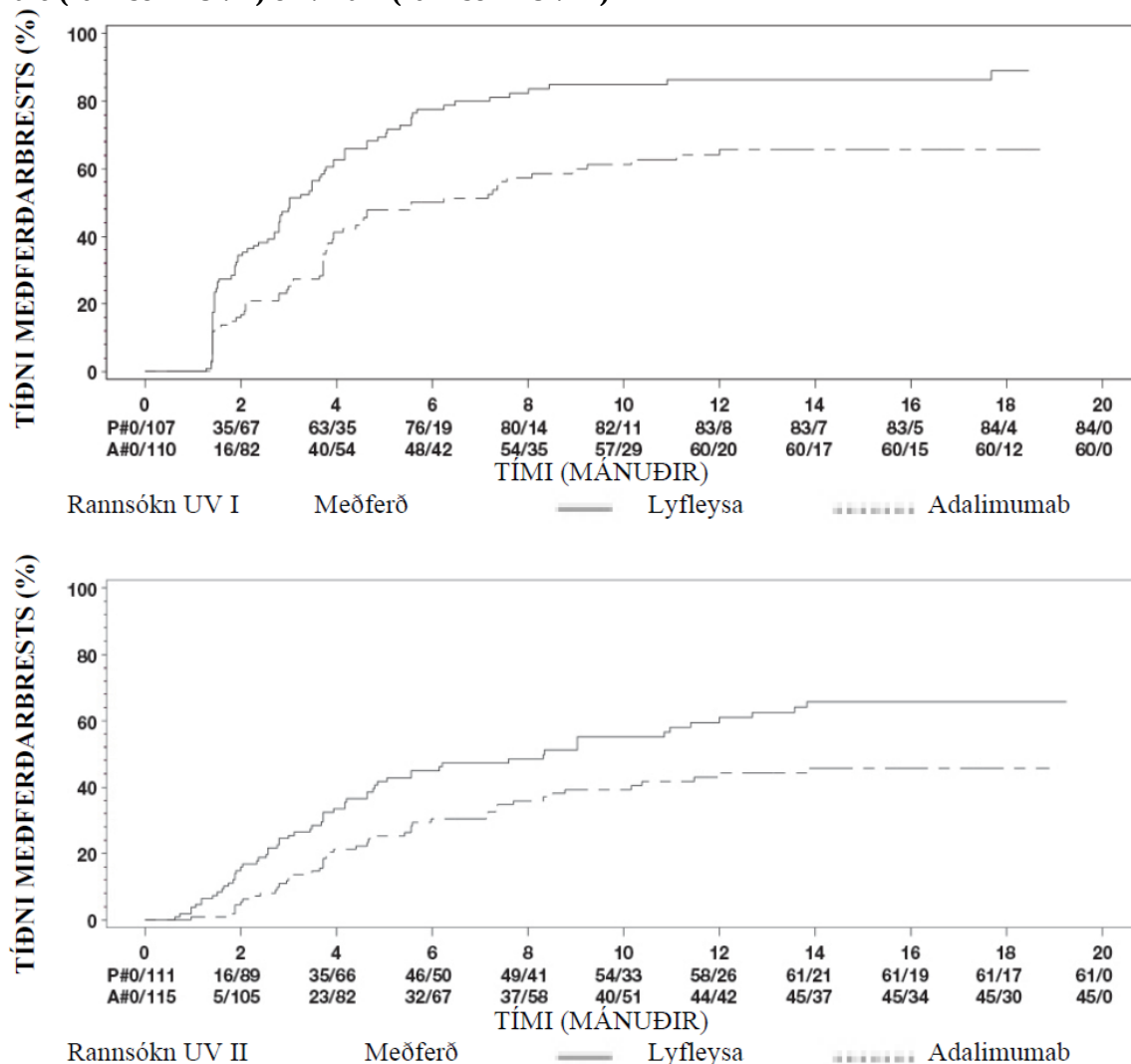
Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða í eða eftir viku 2 (rannsókn UV II) var talið sem tilvik. Þeir sem duttu úr rannsókninni af öðrum ástæðum en vegna meðferðarbrests voru ekki lengur taldir með.

^a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab miðað við lyfleysu úr aðhverfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

^b 2-hliða P gildi úr log rank prófi.

^c NE = ekki hægt að meta. Tilvik kom fram hjá innan við helmingi þeirra sem voru í hættu.

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



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

Lífsgæði

Niðurstöður skráðar af sjúklingum varðandi sjóntengda virkni voru mældar í báðum klínísku rannsóknunum með NEI VFQ-25. Í rannsókn UV I var adalimumab tölulega betra í meirihluta

undirstiga með tölfræðilega marktækan meðalmun fyrir almenna sjón, augnverk, nærsjón, geðheilsu, og heildarstig og fyrir almenna sjón og geðheilsu í rannsókn UV II. Í rannsókn UV I voru áhrif tengd sjón tölulega ekki í hag adalimumab fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

Ónæmingargeta

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölleiðagigt hjá börnum

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

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjölleiðagigt. 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 adalimumabs í rannsókninni. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólguþæmdandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum) og/eða prednisóni ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eða 10 mg/kg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 20.

Tafla 20: Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti

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

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

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

Hópur	Metotrexat	Án metotrexat		
Fasi				
Opinn innleiðsluhluti 16 vikur				
Barna ACR 30 svörun (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)		
Verkun-niðurstöður				
Tvíblint 32 vikur	Adalimumab /metotrexat (N = 38)	Lyfleysa /metotrexat (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Lyfleysa (N = 28)
Sjúkdómur blossar upp við lok 32 vikna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossar upp	>32 vikur	20 vikur	>32 vikur	14 vikur

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumab og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumab 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 fjölleiðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs af adalimumab, 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 (NSAID-lyfja).

Í 12. viku var barna ACR 30 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 adalimumab var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindra hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki

er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá 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%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata (samt ekki marktækan) í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR svörun 50 og barna ACR 70 svörun.

Skellusóri hjá börnum

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

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

Tafla 22: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

	MTX^a N=37	Adalimumab 0.8 mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotrexat

^b P=0,027. adalimumab 0.8 mg/kg samanborið við MTX

^c P=0,083. adalimumab 0.8 mg/kg samanborið við MTX

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 tvíblindu 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 unglingum

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumab 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 megindrátum 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 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 (báðum meðtöldum) með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

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

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

Tafla 23: Viðhaldsskammtur

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

Verkun

Megin 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 24. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 25.

Tafla 24: CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038

* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

Tafla 25: CD rannsókn hjá börnum. Notkun barkstera eða 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 ¹
Notkun barkstera hætt	N= 33	N=38	
Vika 26	84,8%	65,8%	0,066
Vika 52	69,7%	60,5%	0,420
Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt²	N=60	N=57	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla³	N=15	N=21	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

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

³ skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst.

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

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembiraðaðri tvíblindri rannsókn hjá 93 börnum á aldrinum 5 til 17 ára með miðlungs til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo-skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3, staðfest með miðlægum aflestri úr speglun) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel eða ekki þolað hana. U.þ.b. 16% sjúklinga í rannsókninni hafði ekki svarað fyrri meðferð með TNF-blokka. Sjúklingum sem fengu barkstera við skráningu í rannsóknina var heimilt að minnka skammt barksterameðferðarinnar eftir viku 4.

Á innleiðingartímabili rannsóknarinnar var 77 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá tvíblinda meðferð með adalimumabi, annars vegar innleiðsluskammtinn 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2; og hins vegar innleiðsluskammtinn 20,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysu í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2. Báðir hóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6. Í kjölfar breytingar á rannsóknarsniðinu fengu þeir 16 sjúklingar sem eftir voru og voru skráðir í rannsóknina á innleiðslutímabilinu opna meðferð með adalimumabi með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klínísku svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækun á PMS $\geq$ 2 stig og $\geq$ 30% frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumabi í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja

viku. Áður en gerð var breyting á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu klíniska svörun samkvæmt PMS slembiraðað til að fá lyfleysu en þessir sjúklingar voru ekki með í staðfestandi greiningu á verkun.

Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem hækkun á PMS-skori um að minnsta kosti 3 stig (fyrir sjúklinga með PMS-skor 0 til 2 í viku 8), að minnsta kosti 2 stig (fyrir sjúklinga með PMS-skor 3 til 4 í viku 8) eða að minnsta kosti 1 stig (fyrir sjúklinga með PMS-skor 5 til 6 í viku 8).

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

Niðurstöður verkunar

Samsettir aðalendapunktur rannsóknarinnar voru klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS (skilgreint sem $PMS \leq 2$ og ekkert einstakt undirskor > 1) í viku 8, og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS (Full Mayo Score) (skilgreint sem Mayo-skor ≤ 2 og ekkert einstakt undirskor > 1) í viku 52 hjá sjúklingum sem sýndu klíniska svörun samkvæmt PMS í viku 8.

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir adalimumab kemur fram í töflu 26.

Tafla 26: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

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

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

Tafla 27: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Adalimumab^a Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab^b Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klínísk svörun hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Bati slímhúðar hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem náðu sjúkdómshléi samkvæmt PMS í viku 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Sjúkdómshlé án barkstera hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku ^c Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi Ath: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52, eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð, hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52		

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

Tafla 28: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI

	Vika 8	
	Adalimumab^a Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1 N=30	Adalimumab^{b,c} Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1 N=47
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Vika 52	
	Adalimumab^d Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab^e Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 ^c Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku Ath. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6		

Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana
Aths. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að
fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt
endapunktum fyrir viku 52

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

Lífsgæði

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

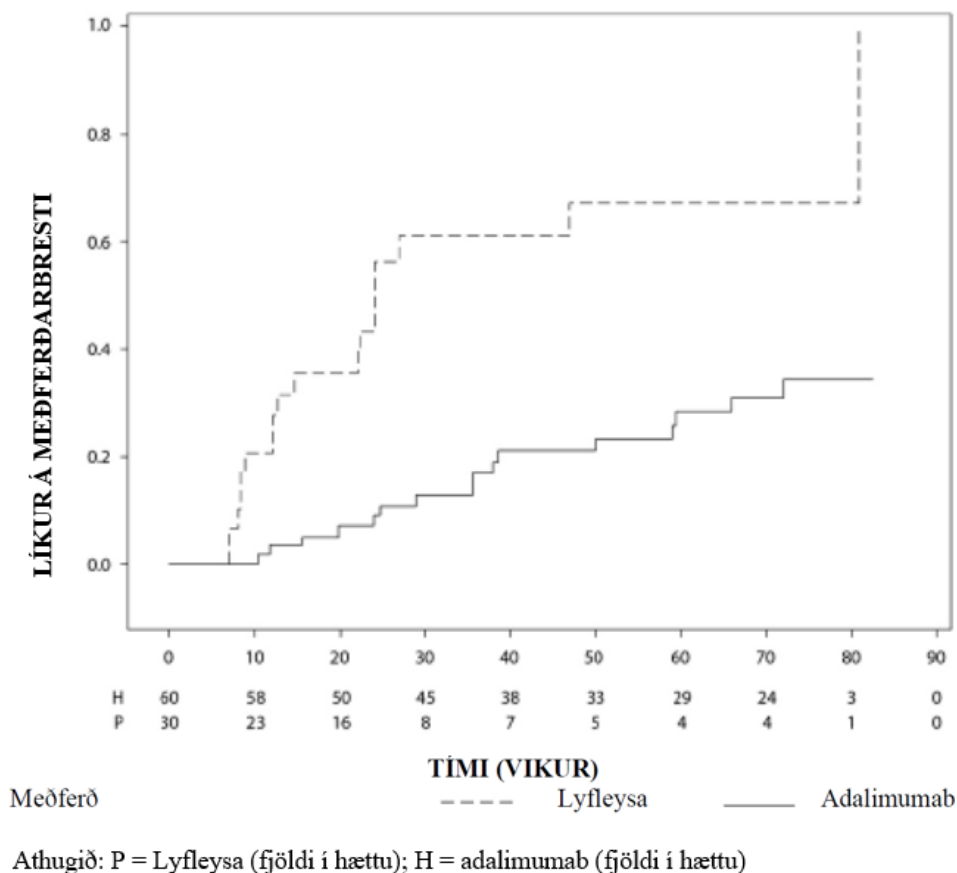
Öryggi og verkun adalimumab var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90
börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum
sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með
metotrexati. Sjúklingar 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 meðferðarrests 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 tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 1, $P < 0,0001$ frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu
lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu
adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega
úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR =
0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Eftir gjöf á 24 mg/m^2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með sjálfvakta fjöliliðagigt sem voru á aldrinum 4 til 17 ára var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld frá viku 20 til 48) adalimumabs í sermi $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102% frávikshlutfall [CV]) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (47,7 % frávikshlutfall) með samhliða meðferð með metotrexati.

Hjá börnum með sjálfvakta fjöliliðagigt sem voru 2 til <4 ára eða 4 ára og eldri og vógu <15 kg, og sem fengu adalimumab 24 mg/m^2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi $6,0 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m^2 (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld í viku 24) adalimumabs í sermi $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf undir húð á $0,8 \text{ mg/kg}$ adalimumabi (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku hjá börnum með langvinnan skellusóra var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni ($\pm$ SD) adalimumabs u.þ.b. $7,4 \pm 5,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (79% frávikshlutfall [CV]).

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 unglíngum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsstærð getur haft áhrif á útsetningu fyrir adalimumabi geta unglíngar sem hafa meiri líkamsþyngd og sýna ekki næga svörun hlotið ávinning af því að fá ráðlagðan skammt fyrir fullorðna sem nemur 40 mg á viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumab 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). Meðaltal lægstu þéttni ($\pm$ SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

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.

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 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ 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 μ g/ml (95% CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, í sömu röð).

Fullorðnir

Frásög 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 (Vss) frá 5 til 6 lítrum og lokaþrep 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 μ g/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 μ g/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

Hjá fullorðnum sjúklingum með sóra sem fengu meðferð eingöngu með með 40 mg adalimumabi aðra hverja viku var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni meðan á meðferð stóð 5 µg/ml.

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

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

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

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

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

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum 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 erfðaeefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomolgus öpum í skömmtunum 0, 30 og 100 mg/kg (9-17 apar/hóp), komu ekki fram neinar vísbendingar um fósturskemmdir af völdum adalimumabs. Hvorki rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né venjulegt mat á frjósemi og eiturverkunum eftir fæðingu

hafa verið gerðar fyrir adalimumab vegna skorts á heppilegu líkani fyrir mótefni sem hafa takmarkaða víxlvirkni við TNF nagdýra og vegna myndunar hlutleysandi mótefna í nagdýrum

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mónónatríum glútamat
Sorbitól (E420)
Metíónín
Pólýsorbit 80
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
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 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

Hulio 40 mg stungulyf, lausn til inndælingar í einnota hettuglasi (gler af tegund I), með gúmmítappa (butyl gúmmí með flúórófjölíðu lagi), álkanti og innsiglisflipa.

Hver eins stykkja pakkning inniheldur 1 hettuglas (0,8 ml sæfð lausn), 1 sæfða tóma sprautu, 1 sæfða nál, 1 sæft millistykki og 2 sprittþurrkur.

Fjölpakkning sem inniheldur 2 (2 pakkningar með 1) hettuglös.

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

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/007

EU/1/18/1319/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 17. september 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna

2. INNIHALDSLÝSING

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna

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

Adalimumab er raðbrigða, manna einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum kínaþamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver áfyllt sprauta eða penni innihalda 38,2 mg sorbitól (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til dauf gulbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Hulio ásamt metotrexati er ætlað til:

- meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum, þegar svörun við sjúkdómstempurandi 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 Hulio eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati.

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

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum

Hulio er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölíðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstempurandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Hulio 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

Hulio 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 slíkar meðferðir (sjá kafla 5.1).

Áslægur hryggbólgu sjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt

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

Áslægur hryggbólgu sjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

Hulio er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum, með slæman áslægan hryggbólgu sjúkdóm, 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

Hulio 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 Hulio hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum í útlimum, samkvæmt röntgenmyndum hjá sjúklingum með samhverfar fjölliða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir starfsvirkni (physical function).

Sóri

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

Skellusóri hjá börnum

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

Graftarmyndandi svtakirtlabólga hjá unglingum

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

Crohns sjúkdómur

Hulio 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

Hulio 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 slíkar meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Sáraristilbólga

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

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Æðahjúpsbólga (uveitis)

Hulio 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 (uveitis) hjá börnum

Hulio er ætlað til meðferðar á langvinnri framæðubólgu (anterior uveitis) sem ekki er af völdum sýkingar hjá börnum frá 2 ára aldri þegar ófullnægjandi svörum 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 Hulio er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Hulio. Augnlæknum er ráðlagt að ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Hulio meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Hulio eiga að fá sérstakt áminningarkort sjúklings.

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

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Hulio 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 Hulio.

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skammtahlé

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

Fyrirliggjandi gögn benda til þess að endurhafin meðferð með Hulio 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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio 40 mg aðra hverja viku haft gagn af því að auka skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eftir aukningu á skammti (sjá kafla 5.1). Ef fullnægjandi svörun er náð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku má í kjölfarið minnka skammtinn í 40 mg aðra hvora viku.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Ráðlagður skammtur af Hulio fyrir fullorðna sjúklinga með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi á degi 1 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar á degi 15 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar (dagur 29) er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi). Halda má áfram sýklalyfjameðferð meðan á meðferð með Hulio 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 Hulio stendur.

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur

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

Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með inndælingu undir húð. Hafi sjúklingur hætt meðferð með Hulio og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Hulio að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Hulio 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 Hulio 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Hulio 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.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sáraristilbólga

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

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

Vera má að sumir sjúklingar, sem sýna minnkandi svörun við meðferð með Hulio 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Hulio 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 Hulio meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammti.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1: Hulio skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjöliliðagigt

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2: Hulio skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hrygggigt

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

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3: Hulio skammtar fyrir börn með skellusóra

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

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

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (hjá unglingum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 30 kg)

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

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

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

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

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

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

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

Ávinning og áhættu af 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.

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4: Hulio skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

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

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

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

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

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

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sáraristilbólga hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Hulio fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára með sáraristilbólgu er byggður á líkamsþyngd (tafla 5). Hulio er gefið undir húð.

Tafla 5: Hulio-skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu

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

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

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

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

Hulio er fáanlegt í ólíkum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 6: Hulio skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu

Þyngd sjúklings	Skammtaáætlun
< 30 kg	20 mg aðra hverja viku ásamt metotrexat
≥ 30 kg	40 mg aðra hverja viku ásamt metotrexat

Þegar Hulio 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 Hulio hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun adalimumab 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).

Hulio kann að vera fáanlegt í öðrum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Lyfjagjöf

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

40 mg hettuglas er fánlegt fyrir sjúklinga sem þurfa minna en 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 þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF (tumour necrosis factor)-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 adalimumabi. 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 Hulio 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 Hulio áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Hulio stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Hulio og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun adalimumabs 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 Hulio hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt læknisfræðilegt mat á sögu sjúklings um berkla eða hugsanlega fyrri umgengni við einstaklinga með virka berkla og sögu um og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð. Gera á viðeigandi skimunarpróf (þ.e. berklahúðpróf og röntgenmyndtaka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklingsins. Þeir sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með Hulio (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 Hulio er hafin.

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

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

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 Hulio skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), 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 adalimumabi 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 Hulio, 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 Hulio og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumab meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi m.a. heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu, og útlægan afmýlingarsjúkdóm m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun adalimumabs handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Hulio 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 Hulio 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 adalimumab voru mjög sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Ofnæmisviðbrögð sem tengdust adalimumab og voru ekki alvarleg voru sjaldgæf í klínískum rannsóknum. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.á m. bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar adalimumab. Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal stöðva notkun Hulio tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

Í rannsókn hjá 64 sjúklingum með iktsýki, sem fengu meðferð með Hulio komu ekki fram neinar vísbendingar um bælingu síðkomins ónæmissvars, lækkan 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 hætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF-blokkum.

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

Mjög sjaldgæf tilfelli T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígna 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 við samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og adalimumabs. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Hulio (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Með núverandi gögnum er ekki vitað hvort meðferð með adalimumabi hafi áhrif á hættuna á misvexti eða ristilskrabbameini. Alla sjúklinga með sáraristilbólgu sem eru í aukinni hættu á að fá misvöxt eða ristilskrabbamein (t.d. sjúklingar með langvarandi sáraristilbólgu eða frumkomna herslis gallrásarbólgu (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 adalimumabi. Íhuga skal að hætta meðferð með Hulio hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23-gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þrígildu 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 bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með adalimumab er hafin.

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

Hjartabilun

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

Sjálfsöfnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstempriandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

Alvarlegar sýkingar sástu í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF-blokka, etanercept, án nokkurs viðbótar klínískis ávinnings, samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana í tengslum við samhliða meðferð með etanercepti og anakinra, gætu svipaðar eitruverkanir 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 sjúkdómstempriandi líftæknigigtarlyfja (t.d. anakinra og abatacept) og annarra TNF-blokka er ekki ráðlögð, vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum og öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum (sjá kafla 4.5).

Skurðaðgerðir

Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við skurðaðgerðir hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Hafa skal í huga langan helmingunartíma adalimumabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Sjúklingar sem þarfnast skurðaðgerðar á meðan þeir eru í meðferð með adalimumabi skulu vera undir nánú 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 Hulio 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

Sorbitól

Lyfið inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölleiðagigt 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 adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.4).

Ekki er mælt með samhliða notkun adalimumabs og abatacept (sjá kafla 4.4).

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 Hulio 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 (óaðlagð 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 (óaðlagð líkindahlutfall 1,14; 95%CI 0,31-4,16). Aðlagð 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 α , getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýbura. Adalimumab skal einungis nota á meðgöngu ef greinileg þörf er á.

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

Brjóstgjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólk í mjög lágrí 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 adalimumab meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknunum 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 (ankylosing spondylitis) samkvæmt myndgreiningu), soralíðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarrannsóknirnar náðu til 6.089 sjúklinga sem fengu Hulio 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 Hulio 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 adalimumab. 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, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)) við notkun adalimumabs.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 7 hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); 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.

Tafla 7: Aukaverkanir

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar ((þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og mycobacterium avium complex sýking), bakteríusýkingar augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾ , Kaposis sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkýrningafæð og kýrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, Blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki ¹⁾ , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi ¹⁾
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 ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) ¹⁾
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og vöndarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrmarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , 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 ¹⁾ , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum ¹⁾
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 ¹⁾
Lifur og gall *	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga, endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ , sjálfsnæmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun ¹⁾
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmopplantar pustular psoriasis)) ¹⁾ , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlos ¹⁾ , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ¹⁾ Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ , húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkur
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
Nýru og þvaggfæri	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 ¹⁾
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning ²⁾

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Algengar	Skert sáragræðsla

* frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 and 4.8

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

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 adalimumab aðra hverja viku var í samræmi við þekkt öryggi með adalimumab.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

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

Sýkingar

Í lykilsamanburðarrannsóknunum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegna 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 adalimumab og 0,03 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf.

Í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum á adalimumab 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 endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

Í rannsóknum á adalimumab hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknum á adalimumab 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 adalimumab stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 93 börnum við útsetningu sem var 65,3 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á Adalimumab hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarluta lykilrannsókna á adalimumab hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, soralíðbólgu, 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 adalimumab, 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 adalimumab og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0,7 (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

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

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma sem tilkynnt var um u.þ.b. 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 adalimumab 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 adalimumab í öllum rannsóknunum á iktsýki og soralíðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

Lifur og gall

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

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

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

Hjá börnum með Crohns sjúkdóm var lagt mat á verkun og öryggi adalimumabs í 3. stigs rannsókn, sem stóð í allt að 52 vikur, á tveimur skammtaáætlunum með viðhaldsskömmum byggðum á líkamsþyngd eftir innleiðslumeðferð með skömmum byggðum á líkamsþyngd. Aukning á ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,6% (5/192) sjúklinga, en 4 þeirra fengu samhliða ónæmisbælandi meðferð við grunnlínu.

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

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

Í samanburðarrannsóknum á adalimumab (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 ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 0,3% sjúklinga sem fengu adalimumab og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

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

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

Engar skammtaháðar eiturvekanir 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.

Hulio er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Verkunarmáti

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

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

Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumab sást hröð minnkun á gildum efna sem tengjast bráðafasa bólgu (C-reactive prótein (CRP) og sökks (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) og cytokína í sermi (IL-6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumab 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 adalimumab kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

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

Verkun og öryggi

Iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumab 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 ≥ 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 adalimumab eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi. Í 26 vikur voru gefin 20 eða 40 mg af adalimumab 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 ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumab á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumab aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 vikanna tóku 457 sjúklingar þátt í áframhaldandi opinni rannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumab /metotrexati (MTX) aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að 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 adalimumab 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 40 mg adalimumab aðra hverja viku/ásamt metotrexati, 40 mg adalimumab 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 hvora viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsóknnum VI og VII var í hvorri fyrir sig lagt mat á 60 sjúklinga með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingar sem skráðir voru í rannsóknirnar voru annaðhvort að nota adalimumab 40 mg/0,8 ml og mátu meðaltal verks á stungustað a.m.k. 3 cm (á 0-10 cm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale) eða höfðu ekki verið á líftæknilýfi og voru að hefja meðferð með adalimumab 40 mg/0,4 ml. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af adalimumab 40 mg/0,8 ml eða adalimumab 40 mg/0,4 ml, fylgt eftir með stakri inndælingu af hinni meðferðinni í næsta skammti.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR (American College of Rheumatology) 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. Fyrsti endapunktur RA rannsókna VI and VII var verkur á stungustað strax eftir inndælingu mælt samkvæmt 0-10 cm á sjónrænum kvarða.

ACR svörun

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

Tafla 8: ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (Hlutfall sjúklinga)

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

^a RA rannsókn I í 24.viku, RA rannsókn II í 26.viku, og RA rannsókn III í 24. og 52.viku.

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat

**p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu.

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat lækni 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 adalimumab 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 5 ár. 86 af þessum sjúklingum (75,4%) sýndu ACR 20svörun; 72 af þessum sjúklingum (63,2%) sýndu ACR 50 svörun; og 41 af þessum sjúklingum (36%) sýndu ACR 70 svörun. Af 207 sjúklingum héldu 81 sjúklingur áfram á meðferð með 40 mg adalimumab 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 adalimumab auk hefðbundinnar meðferðar, tölfræðilega marktækt betri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar (p<0,001).

Í RA rannsóknum I-IV náðu sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumab 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 adalimumab og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og adalimumab eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

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

Svörun	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab /MTX n=268	p-gildi ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
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 adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi,

^c p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumab 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 40 mg adalimumab aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með 40 mg adalimumab 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 klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab /metotrexat meðferð hafði klínísku og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér ($p < 0,001$) og Hulio 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 íktsýki. 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, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumab. 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 íktsýki í um það bil 11 ár, voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori og þáttum þess (change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components), úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score [JSN]). Eftir 6 og 12 mánuði sást marktækt minni versnun sjúkdómsins, staðfest með myndgreiningu, hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 10).

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með 40 mg adalimumab 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 40 mg adalimumab 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 10: Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III

	Lyfleysa/ MTX ^a	Adalimumab /MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- adalimumab /MTX (95% öryggisbil ^b)	p-gildi
Heildar Sharp skor	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Úrátustig	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d skor	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotrexat^b 95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.^c Á grundvelli raðgreiningar.^d Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	MTX n=257 (95% öryggisbil)	Adalimumab n=274 (95% öryggisbil)	Adalimumab /MTX n=268 (95% öryggisbil)	p-gildi ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
Heildar Sharp skor	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Úrátustig	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skor	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-gildi úr 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 adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.^c p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumab 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, Hulio 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 adalimumab í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með 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.

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 sykursturum. 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 adalimumab, samanborið við lyfleysu. Marktæk svörun kom fyrst fram í viku 2 og hélst út viku 24 (sjá töflu 12).

Tafla 12: Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri hryggiktarrannsókn – Rannsókn I Minnkun einkenna

Svörun	Lyfleysa N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 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 ^b 50		
Vika 2	4%	20%***
Vika 12	16%	45%***

Vika 24	15%	42%***
---------	-----	--------

***, ** Tölfræðilega marktækt við $p < 0,001$, $< 0,01$ fyrir allan samanburð adalimumab við lyfleysu á í vikum 2, 12 og 24.

^a Mat á hryggikt

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumab 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 adalimumab var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan 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 adalimumab.

Rannsókn nr-axSpA I

Í rannsókn nr-axSpA I var lagt var mat á adalimumab 40 mg aðra hverja viku hjá 185 sjúklingum í slembaðri, 12 vikna tvíblindri, 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 ≥ 1 bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða þegar frábending var fyrir notkun bólgueyðandi gigtarlyfja.

Þrjátíu og þrír (18%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum og 146 (79%) sjúklingar voru á bólgueyðandi gigtarlyfi við upphaf rannsóknarinnar. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins var opið tímabil, þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg undir húð, aðra hverja viku, í 144 vikur til viðbótar. Niðurstöður í viku 12 sýndu tölfræðilega marktækan bata með tilliti til einkenna virks nr-axSpA hjá sjúklingum sem fengu adalimumab samanborið við lyfleysu (tafla 13).

Tafla 13: Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn á nr-axSpA I

Tvíblind rannsókn Svörun í viku 12	Lyfleysa N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Partial Remission	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Inactive Disease	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI Sacroiliac Joints ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessment of Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

^e n=91 lyfleysa og n=87 adalimumab

^f high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)

^g n=73 placebo and n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 lyfleysa og adalimumab

^j n=82 lyfleysa og n=85 adalimumab

***, **, * Tölfræðilega marktækt við $p < 0,001$, $< 0,01$, and $< 0,05$, fyrir allan samanburð á adalimumab og lyfleysu.

Í opinni framhaldsrannsókn hélst bati á einkennum við meðferð með adalimumab út viku 156.

Hömlun bólgu

Marktækur bati á einkennum bólgu hélst hjá sjúklingum á meðferð með adalimumab 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, samanborið við lyfleysu. Bati á heilsutengdum lífsgæðum og starfsvirkni hélst meðan á opnu framhaldsrannsókninni stóð framyfir viku 156.

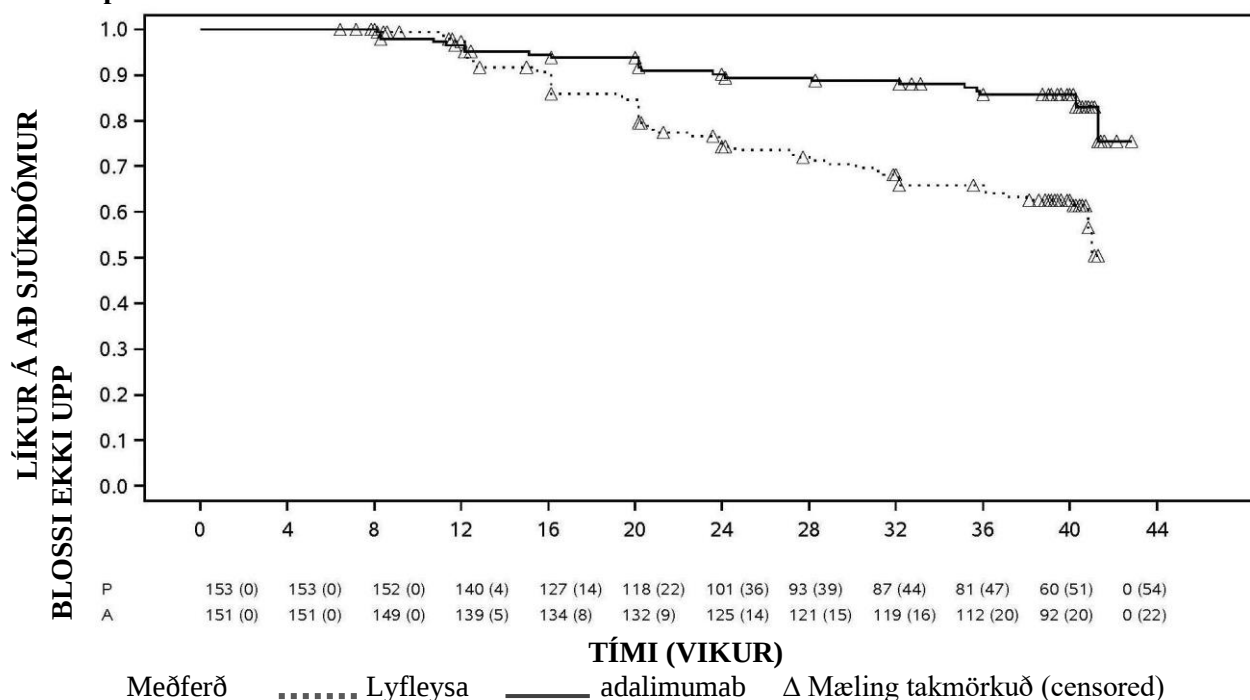
Rannsókn nr-axSpA II

673 sjúklingar með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [BASDAI] að meðaltali 7,0) sem höfðu ófullnægjandi svörun við ≥ 2 bólgueyðandi gigtarlyfjum, eða óþol eða með frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum tóku þátt í opna tímabili rannsóknar nr-axSpA II þar sem þeir fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku í 28 vikur. Sjúklingarnir voru einnig með áþreifanlegar vísbendingar um bólgu í spjaldlið eða hrygg við segulómun eða hækkað hs-CRP. Sjúklingar sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í a.m.k 12 vikur (N=305) (ASDAS $< 1,3$ í vikum 16, 20, 24 og 28) á opna tímabilinu var síðan slembiraðað og fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með adalimumab 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 skilgreint sem ASDAS $\geq 2,1$ við tvær heimsóknir í röð með fjögurra vikna millibili. Hjá hlutfallslega fleiri sjúklingum á adalimumab 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 adalimumab, 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 adalimumab tölfræðilega marktækt meiri bata m.t.t. einkenna virks nr-axSpA borið saman við sjúklinga í hópnum þar sem meðferð var hætt á tvíblinda tímabili rannsóknarinnar (tafla 14).

Tafla 14: Verkunarsvörun á lyfleysustýrðu tímabili í rannsókn nr-axSpA II

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

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

^b Upphafsgildi er skilgreint sem upphafsgildi á opnu tímabili þegar sjúklingar voru með virkan sjúkdóm.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Sjúkdómur blossar upp að hluta til er skilgreint sem ASDAS $\geq 1,3$ en $< 2,1$ við 2 heimsóknir í röð.

***, ** Tölfræðilega marktækt við $p < 0,001$ og $< 0,01$, í sömu röð, fyrir allan samanburð á adalimumab og lyfleysu

Sóraliðbólga

Notkun adalimumab 40 mg aðra hverja viku var rannsökuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sóraliðbólgu, í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu, þ.e. PsA rannsóknum I og II. Í PsA rannsókn I, sem stóð yfir í 24 vikur, fengu meðferð 313 fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu svarað nægilega vel meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum og um það bil 50% þeirra notuðu metotrexat. Í PsA rannsókn II, sem stóð yfir í 12 vikur, fengu meðferð 100 sjúklingar sem ekki höfðu svarað nægilega vel meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Við lok beggja rannsókna tóku 383 sjúklingar þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem 40 mg adalimumab var gefið aðra hverja viku.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir varðandi verkun adalimumab hjá sjúklingum með hryggiktarlíka (ankylosing spondylitis-like) sóraliðbólgu, vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Tafla 15: ACR svörun í lyfleysustýrðum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðbólgu (Hlutfall sjúklinga)

	PsA rannsókn I		PsA rannsókn II	
Svörun	Lyfleysa N=162	Adalimumab N=151	Lyfleysa N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
Vika 12	14%	58%***	16%	39%*
Vika 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Vika 12	4%	36%***	2%	25%***
Vika 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Vika 12	1%	20%***	0%	14%*
Vika 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ fyrir allan samanburð milli adalimumabs og lyfleysu.

* $p < 0,05$ fyrir allan samanburð milli adalimumabs og lyfleysu.

N/A Á ekki við.

ACR svörun í PsA rannsókn I var svipuð hvort sem var með eða án samhliða meðferðar með metotrexati. ACR svörun hélt áfram í opnu framhaldsrannsókninni í allt að 136 vikur.

Svörun samkvæmt myndgreiningu var metin í rannsóknunum á sóraliðbólgu. Myndgreining var gerð á höndum, úlnliðum og fótum við upphaf og í viku 24 á meðan rannsóknin var tvíblind og sjúklingar fengu adalimumab eða lyfleysu og í viku 48 í opnu rannsókninni þegar allir sjúklingar fengu adalimumab. Notað var mTSS (modified Total Sharp Score) sem fól í sér fjær- og millikjúkuliði (þ.e. ekki sama TSS og var notað fyrir iktsýki).

Meðferð með adalimumab hæðði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlíma samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal $\pm$ 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 adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra ($\geq 10\%$ af yfirborði líkamans þakinn (body surface area (BSA) involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumab var einnig rannsakað í slembaðri tvíblindri rannsókn (sóra rannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum.

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumab aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með PASI svörun ≥ 75 í 33. viku og upphaflega var með slembivali skipað í þann hóp sem fékk virka meðferð í meðferðarlotu A, var aftur með slembivali skipað í annars vegar hóp sem fékk 40 mg adalimumab aðra hverja viku og hins vegar hóp sem fékk lyfleysu í 19 vikur til viðbótar í meðferðarlotu C. Meðaltals PASI skor við upphaf rannsóknar í öllum meðferðarhópnum 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 adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab og metotrexat lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópnum 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 sórarannsóknunum 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 16 og 17).

Tafla 16: Sórarannsókn I (REVEAL) – Verkun eftir 16 vikur

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

^a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).

^b p<0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu.

Tafla 17: Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

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

^a p<0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu.

^b p<0,001 adalimumab samanborið við metotrexat.

^c p<0,01 adalimumab samanborið við lyfleysu.

^d p<0,05 adalimumab samanborið við metotrexat.

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

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með adalimumab 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 (samaltals 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 (samaltals í 160 vikur).

Samtals 347 sjúklingar, sem höfðu náð stöðugri svörun, tóku þátt í opinni framhaldsrannsókn sem lagði mat á stöðvun meðferðar og endurmeðferð. Einkenni sóra komu smám saman aftur fram eftir að meðferð var hætt og var miðgildi tíma að bakslagi (versnun skv. heildarmati læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) í miðlungs slæmt eða verra) u.þ.b. 5 mánuðir. Enginn þessara sjúklinga upplifði bata eftir að meðferð var hætt. Samtals 76,5% (218/285) sjúklinga sem fóru í endurmeðferð fengu heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) „ekkert“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til

hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1%[123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8%[95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

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

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

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumab til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab 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 adalimumab til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab 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 18). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA $\geq$ 10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og $\geq$ 5% (40% sjúklinga)).

Tafla 18: Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Lyfleysa N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F ekkert/lágmark og $\geq$ 2-stiga ávinningur (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Hlutfallsleg breyting í heildarskori fyrir neglur; NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p<0,001, adalimumab samanborið við lyfleysu.

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þöldu 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 bólgahnúðum.

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 sóttthreinsandi 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 bólgahnúða 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 herra þegar þeir komu inn í rannsóknina

Í viku 12 náði marktækt herra hlutfall sjúklinga á meðferð með adalimumabi HiSCR borið saman við lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt herra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS-II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 19). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

Tafla 19: Verkun eftir 12 vikur, HS rannsóknir I og II

	HS rannsókn I		HS rannsókn II	
	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega
HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu)^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
≥30% minnkun á verk í húð^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab borið saman við lyfleysu.

^a Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.

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

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

Meiri bati frá upphafgildum sást í viku 12 borið saman við lyfleysu, í heilsutengdum lífsgæðum bundnum húðinni samkvæmt mælingu með DLQI (Dermatology Life 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 hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 20).

Tafla 20: Hlutfall sjúklinga^a sem náðu HiSCR^b í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulega adalimumabi í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N = 73	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 70	Adalimumab 40 mg vikulega N = 70
Vika 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vika 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð.

^b Sjúklingar sem uppfylltu sértæk skilmerki rannsóknaráætlunar um missi svörunar eða engan bata þurftu að hætta í rannsóknum og voru taldir ekki svara meðferð.

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

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

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun adalimumab var metið hjá yfir 1.500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 og ≤ 450), í slembuðum, tví-blindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicýlötum, 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 þöldu 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. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

Hlutfall þeirra sem náðu sjúkdómshléi og hlutfall svörunar í CD rannsókn I og CD rannsókn II koma fram í töflu 21.

Tafla 21: Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun (Hlutfall sjúklinga)

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab	
	Lyfleysa N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Lyfleysa N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Vika 4					
Klínískt sjúkdómshlé	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klínísk svörun (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Öll p-gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 22. Niðurstöður hvað varðar klínískt sjúkdómshlé voru til þess að gera lítið breytilegar, óháð fyrri meðferð með TNF-blokka.

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

Tafla 22: Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun (Hlutfall sjúklinga)

	Lyfleysa	40 mg Adalimumab aðra hverja viku	40 mg Adalimumab vikulega
Vika 26	N=170	N=172	N=157
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshlé, án steranotkunar í ≥ 90 daga ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vika 56	N=170	N=172	N=157
Klínískt sjúkdómshlé	12%	36%*	41%*
Klínísk svörun (CR-100)	17%	41%*	48%*
Sjúklingar í sjúkdómshlé, án steranotkunar í ≥ 90 daga ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum.

** $p < 0,02$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum.

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar.

Af þeim sjúklingum sem ekki sýndu svörun í viku 4 höfðu 43% sjúklinga í viðhaldsmeðferð með adalimumab 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 tölfraðilega marktækur bati í viku 4 samkvæmt sjúkdómssértæku heildarskori IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), hjá sjúklingum sem fengu með slembivali adalimumab 80/40 mg eða 160/80 mg, samanborið við lyfleysu, og þessi bati var einnig til staðar í viku 26 og viku 56 í CD rannsókn III, hjá þeim sem fengu adalimumab, samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Sáraristilbólga

Öryggi og verkun adalimumab var rannsakað við margar skammtastærðir hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sáraristilbólgu (Mayo skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3) í slembuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Í UC-I, rannsókninni var 390 sjúklingum sem aldrei höfðu áður fengið meðferð með TNF-blokka, slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort lyfleysu í viku 0 og 2, 160 mg adalimumab í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 80 mg í viku 2 eða 80 mg adalimumab í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 40 mg í viku 2. Eftir viku 2 fengu sjúklingar í báðum adalimumab hópunum 40 mg aðra hverja viku. Klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem Mayo skor ≤ 2 með engu undirskori > 1) var metið í viku 8.

Í UC-II rannsókninni fengu 248 sjúklingar 160 mg af adalimumab 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 adalimumab náðu tölfræðilega marktækt oftar í prósentum, klínísku sjúkdómshléi borið saman við lyfleysu í UC-I rannsókninni (18% samanborið við 9% talið í sömu röð, $p=0,031$) og í UC-II rannsókninni (17% samanborið við 9% talið í sömu röð, $p=0,019$). Meðal þeirra sem fengu adalimumab og voru í sjúkdómshléi í viku 8 í UC-II rannsókninni voru 21/41 (51%) í sjúkdómshléi í viku 52.

Niðurstöður úr öllum hópum í UC-II rannsókninni eru sýndar í töflu 23.

Tafla 23: Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC-III rannsókninni (Hlutfall sjúklinga)

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

Klínískt sjúkdómshlé er Mayo skor ≤ 2 með engu undirskori > 1 ;

Klínísk svörun minnkar um ≥ 3 stig og $\geq 30\%$ frá upphafsgildi skv. Mayo skori auk lægra undirskors ≥ 1 sem metur blæðingu frá endaþarmi [RBS] eða algilt RBS 0 eða 1.

* $p < 0,05$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

** $p < 0,001$ fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

^a Af þeim sem 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 ≥ 90 daga.

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

Tíðni sjúkráhúsinnlagna

Tíðni sjúkráhúsinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkráhúsinnlagna var lægri í viku 52 í rannsóknum UC-I og UC-II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkráhúsinnlagna 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 sjúkráhúsinnlagnir voru 0,12 sjúkráhúsinnlagnir 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 heildarskori IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire).

Æðahjúpsbólga

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

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

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

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

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

Klínísk svörun

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndi tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumab miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 24). Í báðum rannsóknunum komu áhrif adalimumab á tíðni meðferðarbrests snemma fram og voru viðvarandi, miðað við lyfleysu (sjá mynd 2).

Tafla 24: Tími fram að meðferðarbresti í rannsóknum UV I og UV II

Greining Meðferð	N	Meðferðar- brestur N (%)	Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti (mánuðir)	HR ^a	CI 95% fyrir HR ^a	P gildi ^b
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

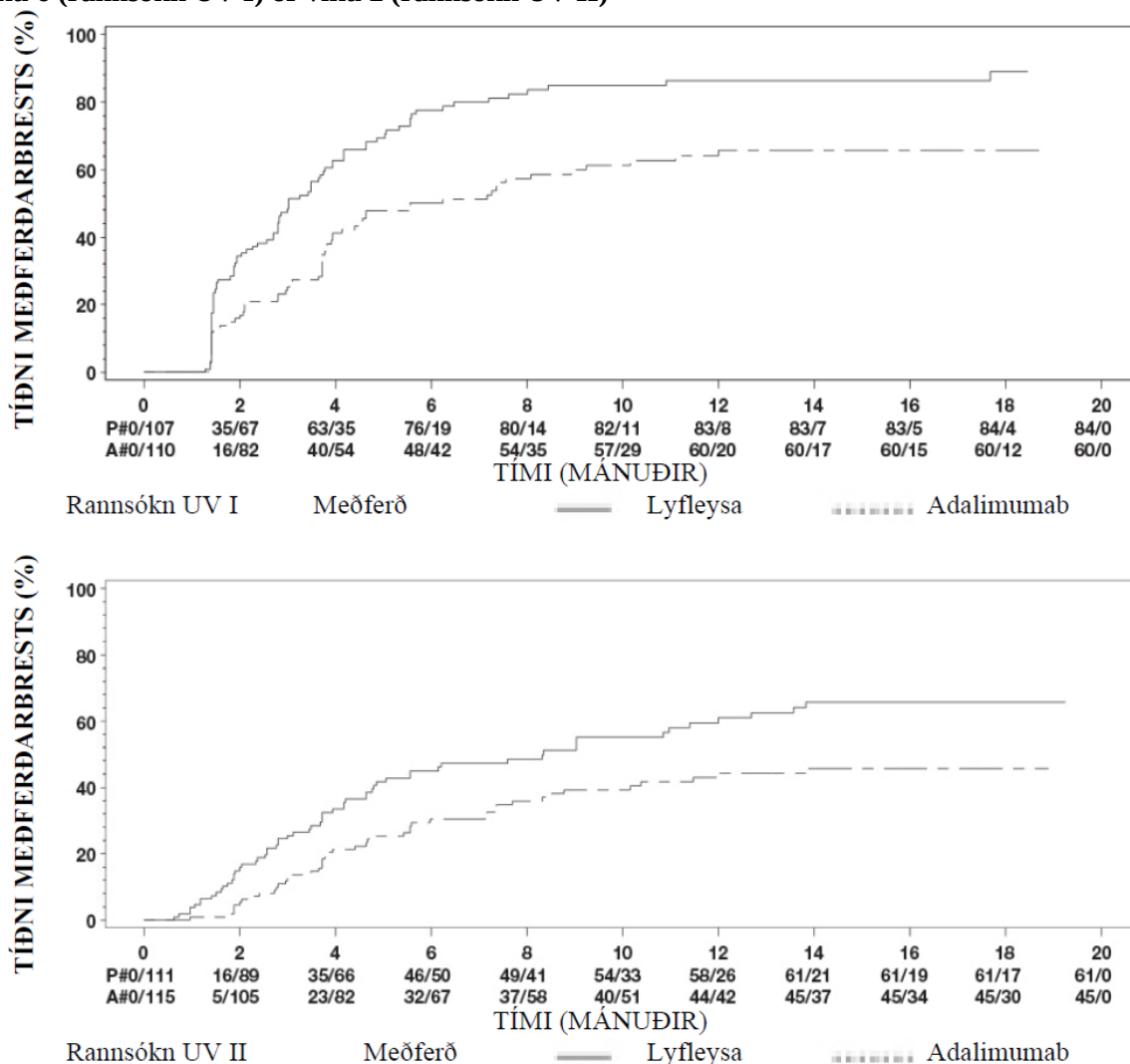
Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða í eða eftir viku 2 (rannsókn UV II) var talið sem tilvik. Þeir sem dattu úr rannsókninni af öðrum ástæðum en vegna meðferðarbrests voru ekki lengur taldir með.

^a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab miðað við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

^b 2-hliða P gildi úr log rank prófi.

^c NE = ekki hægt að meta. Tilvik kom fram hjá innan við helmingi þeirra sem voru í hættu.

Mynd 2: Kaplan-Meier gróf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) or viku 2 (rannsókn UV II)



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

Lífsgæði

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

Ónæmingargeta

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

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

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumab var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjöliliðagigt. 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 adalimumabs í rannsókninni. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gígtarlyfjum og/ eða prednisóni ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eða 10 mg/kg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 25.

Tafla 25: Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum

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

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

Tafla 26: Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)

Hópur	Metotrexat	Án metotrexat		
Fasi				
Opinn innleiðsluhluti 16 vikur				
Barna ACR 30 svörun (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)		
Verkun-niðurstöður				
Tvíblint 32 vikur	Adalimumab /MTX (N = 38)	Lyfleysa/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Lyfleysa (N = 28)
Sjúkdómur blossar upp við lok 32 vikna ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossar upp	>32 vikur	20 vikur	>32 vikur	14 vikur

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumab og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumab 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 adalimumab 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 fjölleiðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs af adalimumab, 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 bólguæðandi gigtarlyfja (NSAID-lyfja).

Í 12. viku var barna ACR 30 svörun 93,5% og í 24. viku var svörunin 90,0%, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með barna ACR 50/70/90 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 adalimumab var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindu hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá 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%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata (samt ekki marktækan) í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR svörun 50 og barna ACR 70 svörun.

Skellusóri hjá börnum

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

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

Tafla 27: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

	MTX^a N=37	Adalimumab 0.8 mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = methotrexate

^b P=0,027. adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við MTX

^c P=0,083. adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við MTX

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 tvíblindu tímabilinu: PASI 75

svörun var 78,9% (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6% (10 af 19 þátttakendum).

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu. Áætluð verkun adalimumabs til meðferðar hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu byggist á verkun og sambandi útsetningar og svörunar hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og líkum á því að sjúkdómsgangur, lífeðlismeinafræði og áhrif adalimumabs sé í megindráttum 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 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 (báðum meðtöldum) með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

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

Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd á þeim tíma og fengu annaðhvort lágskammt eða hefðbundinn viðhaldsskammt eins og sýnt er í töflu 28.

Tafla 28: Viðhaldsskammtur

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

Verkun

Megin 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 29. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 30.

Tafla 29: CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038

* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

Tafla 30: CD rannsókn hjá börnum. Notkun barkstera eða 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 gildi¹
Notkun barkstera hætt	N= 33	N=38	
Vika 26	84,8%	65,8%	0,066
Vika 52	69,7%	60,5%	0,420
Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt²	N=60	N=57	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla³	N=15	N=21	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

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

³ skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst.

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

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembiraðaðri tvíblindri rannsókn hjá 93 börnum á aldrinum 5 til 17 ára með miðlungs til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo-skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3, staðfest með miðlægum aflestri úr speglun) sem ekki höfðu svarað

hefðbundinni meðferð nægilega vel eða ekki þolað hana. U.þ.b. 16% sjúklinga í rannsókninni hafði ekki svarað fyrri meðferð með TNF-blokka. Sjúklingum sem fengu barkstera við skráningu í rannsóknina var heimilt að minnka skammt barksterameðferðarinnar eftir viku 4.

Á innleiðingartímabili rannsóknarinnar var 77 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá tvíblinda meðferð með adalimumabi, annars vegar innleiðsluskammtinn 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2; og hins vegar innleiðsluskammtinn 20,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysu í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2. Báðir hóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6. Í kjölfar breytingar á rannsóknarsniðinu fengu þeir 16 sjúklingar sem eftir voru og voru skráðir í rannsóknina á innleiðslutímabilinu opna meðferð með adalimumabo með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

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

Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem hækkun á PMS-skori um að minnsta kosti 3 stig (fyrir sjúklinga með PMS-skor 0 til 2 í viku 8), að minnsta kosti 2 stig (fyrir sjúklinga með PMS-skor 3 til 4 í viku 8) eða að minnsta kosti 1 stig (fyrir sjúklinga með PMS-skor 5 til 6 í viku 8).

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

Niðurstöður verkunar

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

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir adalimumab kemur fram í töflu 31.

Tafla 31: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

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

Í viku 52 voru eftirfarandi þættir metnir: klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem sýndu svörun (e. responders) í viku 8; klínísk svörun samkvæmt FMS (skilgreind sem lækkun á Mayo-skori um ≥ 3 stig og $\geq 30\%$ frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar samkvæmt FMS (skilgreindur sem Mayo-speglunarundirskor ≤ 1) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem náðu sjúkdómshléi (e. remitters) í viku 8; og hlutfall þátttakenda sem náðu sjúkdómshléi án barkstera samkvæmt FMS af þeim sem sýndu svörun í viku 8 var metið hjá sjúklingum sem fengu adalimumab í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmunum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg) (tafla 32).

Tafla 32: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Adalimumab^a Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab^b Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klínísk svörun hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Bati slímhúðar hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klínískt sjúkdómshlé hjá einstaklingum sem náðu sjúkdómshléi samkvæmt PMS í viku 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Sjúkdómshlé án barkstera hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku ^c Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi Ath: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52, eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð, hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52		

Viðbótar könnunarendapunktur verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 33).

Tafla 33: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI

	Vika 8	
	Adalimumab^a Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1 N=30	Adalimumab^{b,c} Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1 N=47
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Vika 52	
	Adalimumab^d Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab^e Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^aAdalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2
^bAdalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2
^cOpinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með
^dAdalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku
^eAdalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku
 Aths. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6
 Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana
 Aths. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

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

Lífsgæði

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

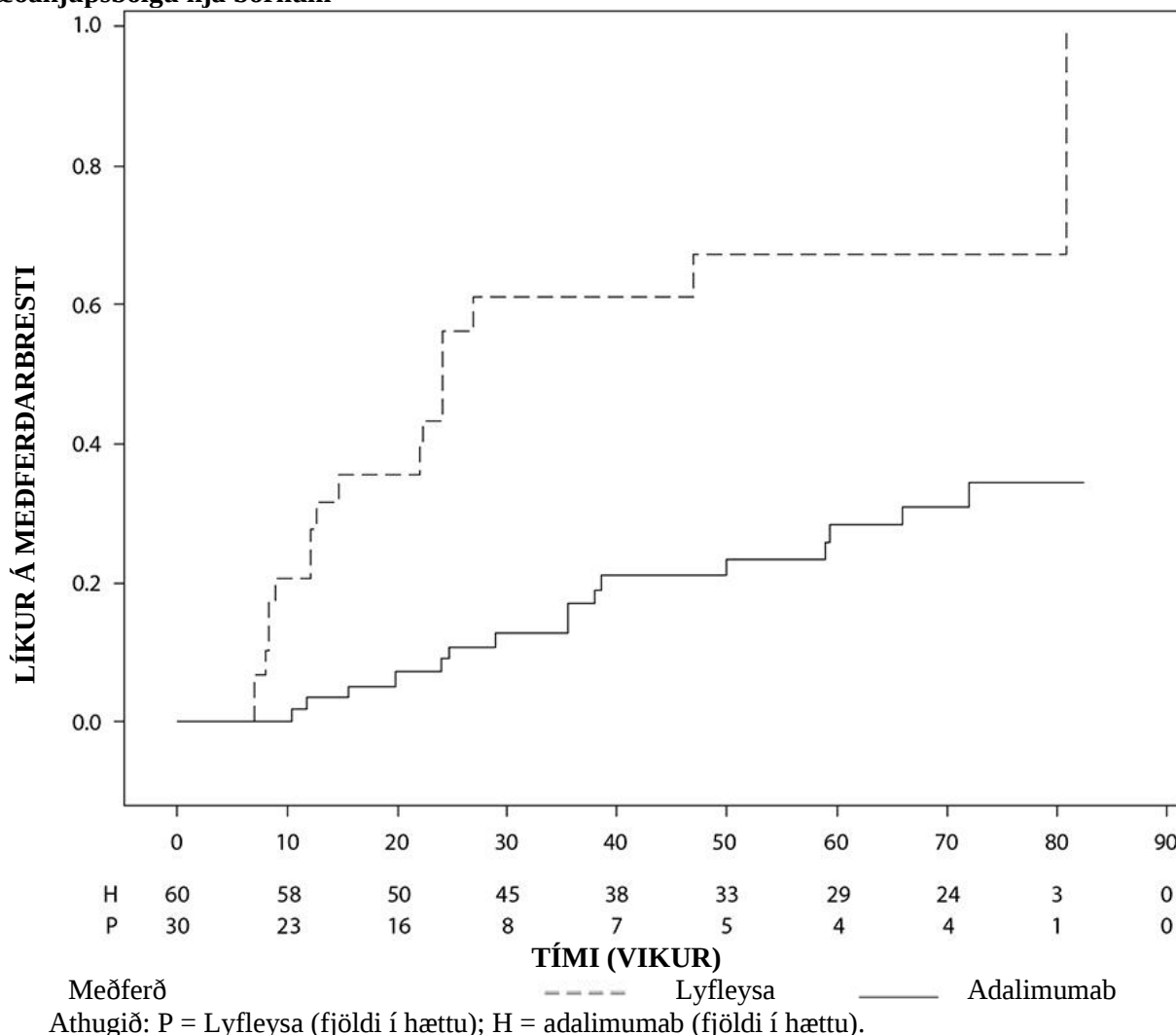
Öryggi og verkun adalimumab var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar 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 tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 3, $P < 0,0001$ frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Mynd 3: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum



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 rannsóknnum, 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 (Vss) frá 5 til 6 lítrum og lokaþrep 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/m² (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru á aldrinum 4 til 17 ára var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld frá viku 20 til 48) adalimumabs í sermi 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% frávikshlutfall [CV]) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% frávikshlutfall) með samhliða 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/m² var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

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

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi undir húð aðra hverja viku hjá fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu, var meðallágþéttni ($\pm$ SD) við jafnvægi í viku 68 $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

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

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

Hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af adalimumab 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 skömmunaráætlun handa unglingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsþyngd hefur áhrif á útsetningu fyrir adalimumabi geta unglingar sem hafa meiri líkamsþyngd og sýna ekki næga svörun hlotið ávinning af því að fá ráðlagðan skammt fyrir fullorðna sem nemur 40 mg á viku.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur adalimumab í viku 0, sem fylgt er eftir með Humra 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 adalimumab 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 adalimumab 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 $15,7 \pm 6,6$ µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ µg/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 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml í hópnum sem fékk hefðbundinn skammt og $3,5 \pm 2,2$ µg/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 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, vikulega) og $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, vikulega) í viku 52.

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

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

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu, leiðir 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku sem hefst í viku 1, til meðaltalsþéttni um það bil 8 til 10 µg/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 ≥ 40 kg með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu).

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

Samband útsetningar og svörunar, 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 µg/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 adalimumab 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 erfðaeefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomolgus öpum í skömmunum 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

Mónónatríum glútamat
Sorbitól (E420)
Metiónín
Pólýsorbit 80
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka Hulio áfyllta sprautu eða áfylltan penna má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 8 vikur. Áfylltu sprautuna eða áfyllta pennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 8 vikna tímabilsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu með sjálfvirkri nálarhlíf. Sprautan er úr cyclo olefin plastfjölliðu með stimpli (chlorobutyl gúmmí) og nál (úr ryðfríu stáli) með nálarloki (butyl/dien fjölíðublönda og polypropylen).

Pakkningastærðir:

- 1 áfyllt sprauta (með 2 sprittþurrkum)
- 2 áfylltar sprautur (með 2 sprittþurrkum)
- 4 áfylltar sprautur (með 4 sprittþurrkum)
- 6 áfylltar sprautur (með 6 sprittþurrkum)
- 1 áfyllt sprauta
- 2 áfylltar sprautur
- 4 áfylltar sprautur
- 6 áfylltar sprautur

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum einnota penna sem inniheldur áfyllta sprautu. Sprautan er úr cyclo olefin plastfjölliðu með stimpli (chlorobutyl gúmmí) og nál (úr ryðfríu stáli) með nálarloki (butyl/dien fjölliðublöndu og polypropylen).

Pakkningastærðir:

- 1 áfylltur penni (með 2 sprittþurrkum)
- 2 áfylltir pennar (með 2 sprittþurrkum)
- 4 áfylltir pennar (með 4 sprittþurrkum)
- 6 áfylltir pennar (með 6 sprittþurrkum)
- 1 áfylltur penni
- 2 áfylltir pennar
- 4 áfylltir pennar
- 6 áfylltir pennar

Ekki er víst að allar gerðir eða pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/18/1319/001 (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/002 (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/003 (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna

EU/1/18/1319/004 (með sprittþurrkum)

EU/1/18/1319/005 (með sprittþurrkum)

EU/1/18/1319/006 (með sprittþurrkum)

EU/1/18/1319/016

EU/1/18/1319/017

EU/1/18/1319/018

EU/1/18/1319/019 (með sprittþurrkum)

EU/1/18/1319/020

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 17. september 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. ágúst 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japan

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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 Hulio er markaðssett í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafi að hafa samráð við lögbært yfirvald um efni og snið fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. kynningarleiðir, dreifingarfyrríkomulag og allar aðra hluta áætlunarinnar. Fræðsluáætlunin samanstendur af Áminningarkorti fyrir sjúklinga.

Áminningarkort fyrir sjúkling (fyrir fullorðna og börn) ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- alvarlegar sýkingar
- berklar
- krabbamein
- vandamál í taugakerfi
- bólusetningar

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Hulio 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Ein 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 20 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metíónín, pólýsorbit 80, saltsýru og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
2 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

Aðeins einnota.
Til notkunar handa börnum.

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. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/009 1 áfyllt sprauta
EU/1/18/1319/010 2 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Hulio 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Hulio 20 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD; RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,4 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – HETTUGLAS, EINS STYKKJA PAKKNING****1. HEITI LYFS**

Hulio 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metiónín, pólýsorbit 80, saltsýru og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Stungulyf, lausn**

1 hettuglas
1 sæfð sprauta
1 sæfð nál
1 sæft millistykki fyrir hettuglas
2 sprittþurrkur

[Texti á lyfjabakka inni í öskju:]

Hulio
Hettuglas
Sprauta
Nál
Millistykki fyrir hettuglas
Fylgiseðill
Sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð

Aðeins einnota

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. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – HETTUGLAS, FJÖLPAKKNING (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Hulio 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metiónín, pólýsorbit 80, saltsýru og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Stungulyf, lausn**

Fjölþakking: Inniheldur 2 þakkingar sem hvor inniheldur eitt hettuglas.

Hvor þakking inniheldur:

1 hettuglas

1 sæfð sprauta

1 sæfð nál

1 sæft millistykki fyrir hettuglas

2 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar undir húð

Hver þakking er aðeins einnota

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. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

Dublin

Írland

D13 R20R

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/007 2 hettuglös (2 pakkar með 1)

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA – HETTUGLAS, FJÖLPAKKNING (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Hulio 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metiónín, pólýsorbit 80, saltsýru og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Stungulyf, lausn**

1 hettuglas
1 sæfð sprauta
1 sæfð nál
1 sæft millistykki fyrir hettuglas
2 sprittþurrkur
Einingar úr fjölpakkningu má ekki selja í sitthvoru lagi.

[Texti á lyfjabakka inni í öskju:]

Hulio
Hettuglas
Sprauta
Nál
Millistykki fyrir hettuglas
Fylgiseðill
Sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

Aðeins einnota

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 VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hulio 40 mg/0,8 ml stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,8 ml

6. ANNAÐ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metíónín, pólýsorbit 80, saltsýru og vatn fyrir stungulyf. 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

1 áfyllt sprauta

2 áfylltar sprautur

4 áfylltar sprautur

6 áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð

Aðeins einnota.

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. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/001 1 áfyllt sprauta (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/002 2 áfylltar sprautur (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/003 6 áfylltar sprautur (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/011 1 áfyllt sprauta
EU/1/18/1319/012 2 áfylltar sprautur
EU/1/18/1319/013 4 áfylltar sprautur
EU/1/18/1319/014 4 áfylltar sprautur (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/015 6 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Hulio 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Hulio 40 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD; RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – ÁFYLLTUR PENNI

1. HEITI LYFS

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metíónín, pólýsorbit 80, saltsýru og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur penni, 2 sprittþurrkur

2 áfylltir pennar, 2 sprittþurrkur

4 áfylltir pennar, 4 sprittþurrkur

6 áfylltir pennar, 6 sprittþurrkur

1 áfylltur penni

2 áfylltir pennar

4 áfylltir pennar

6 áfylltir pennar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar undir húð
Aðeins einnota

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. Má ekki frjósa.

Geymið pennann 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**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1319/004 1 áfylltur penni (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/005 2 áfylltir pennar (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/006 6 áfylltir pennar (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/016 1 áfylltur penni
EU/1/18/1319/017 2 áfylltir pennar
EU/1/18/1319/018 4 áfylltir pennar
EU/1/18/1319/019 4 áfylltir pennar (með sprittþurrkum)
EU/1/18/1319/020 6 áfylltir pennar

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Hulio 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTS PENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Hulio 40 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD; RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNAÐ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Hulio 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barni þínu er gefið Hulio og á meðan meðferð með Hulio stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér eða barninu öllum stundum á meðan meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að barnið fær síðasta skammt af Hulio.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu þínu.
- Látið lækni barnsins 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 Hulio og við hverju það er notað
2. Áður en barninu þínu er gefið Hulio
3. Hvernig nota á Hulio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hulio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Hulio og við hverju það er notað

Hulio inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Hulio er ætlað til meðferðar við eftirtöldum bólgusjúkdómum:

- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri leiðagigt
- Skellusóra hjá börnum
- Crohns sjúkdómi hjá börnum
- Æðahjúpsbólgu hjá börnum.

Virka efnið í Hulio, adalimumab er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem tekur þátt í starfsemi ónæmiskerfisins og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómum sem taldir eru upp hér fyrir ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Hulio úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Sjálfvakinn fjölleiðagigt hjá börnum

Sjálfvakinn fjölleiðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Hulio er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum frá 2 ára aldri. Vera kann að barni þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstæmrandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Hulio til meðferðar við sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum.

Læknirinn mun ákveða hvort nota á Hulio eitt og sér eða með metotrexati

Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sínar tengjast við bein.

Hulio er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Vera kann að barni þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, svo sem metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Hulio til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Skellusóri hjá 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 naglbeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að sóri stafi af vandamáli í ónæmiskerfi líkamans sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Hulio er notað til meðferðar við alvarlegum langvarandi skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósmeðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Hulio er notað til meðferðar við miðlungi alvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega fær barnið þitt fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Hulio til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Hulio er notað til meðferðar hjá börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

Þessi bólga getur valdið skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hulio verkar með því að draga úr þessum bólgum.

Barnið þitt fær hugsanlega fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Hulio til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Hulio er notað til meðferðar hjá:

- börnum og unglingum frá 2-17 ára aldurs með langvinna æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

2. Áður en barni þínu er gefið Hulio

Ekki má nota Hulio:

- Ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef barnið er með alvarlega sýkingu, þ.m.t. berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.

- Ef barnið er með miðlungi alvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmisviðbrögð

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

Sýkingar

- Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hulio hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hulio stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef barnið er með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og geta m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða annarra óvenjulega smitbera og alvarlegar blóðsýkingar (sýklasótt).
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn gæti ráðlagt að hætta notkun Hulio í einhvern tíma.
- Segðu læknum frá því ef barnið á heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef barnið er með sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.
- Barnið og læknirinn ættu að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Hulio stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá barni þínu áður en meðferð með Hulio hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu barnsins og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings.
- Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef barnið er með virka berkla á ekki að nota Hulio.
- Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
- Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef barnið ber í sér lifrabólgu B veiru (HBV), ef barnið er með virka HBV eða þú heldur að batnið sé í hættu á að fá HBV. Læknirinn mun prófa barnið með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum ef barnið notar önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að barnið fái eða haldi áfram að fá Hulio. Segðu læknum tafarlaust frá ef barnið fær einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem geta valdið sýkingum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Hulio.
- Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni.
- Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hulio er hafin.
- Ef kona hefur fengið Hulio á meðgöngu, getur barn hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að hún fékkst síðasta Hulio skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hulio á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

- Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarleg hjartavandamál. Ef barnið er með væga hjartabilun og fær meðferð með Hulio, fylgist læknirinn náið með ástandi hjartabilunarinnar. Ef barnið fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn.

Hiti, mar, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölt á tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF α -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (tegundir krabbameina sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerg). Ef barnið þitt fær Hulio má vera að hætta á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé aukin. 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 barnið fær azathioprin eða mercaptopurin samhliða Hulio.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef nýjar húðskemmdir koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða blettir sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni barnsins.
- 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 α -blokka. Ef barnið er með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF α -blokka henti barninu.

Sjálfsnæmissjúkdómur

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með adalimumabi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta koma fram.

Notkun annarra lyfja samhliða Hulio

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

Barnið á ekki að nota Hulio með lyfjum sem innihalda virku efnin anakinra eða abatacept. Ekki er mælt með að nota Hulio samhliða anakinra eða abatacepti vegna möguleika á aukinni hættu á sýkingum, þar með talið alvarlegum sýkingum eða öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Nota má Hulio ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Meðganga og brjóstgjöf

- Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Hulio.
- Ef barnið er barnshafandi, heldur að hún geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Hulio 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 Hulio meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef barnið fær Hulio á meðgöngu getur barn hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hulio á meðgöngu áður en barninu er gefið bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varðarorð og varúðarreglur“).

Akstur og notkun véla

Hulio getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni barnsins til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Hulio.

Hulio inniheldur natríum og sorbitól

Hulio inniheldur 19,1 mg af sorbitólí í hverri áfylltri sprautu. Sorbitól breytist í frúktósa. Ef lækinn hefur veitt þær upplýsingar að barnið sé með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafi fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, á að ræða við lækni barnsins áður en barninu er gefið lyfið.

Lyfið inniheldur einnig minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Hulio

Notið lyfið alltaf eins og lækni barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk af Hulio ef barnið þarft aðra skammtastærð.

Börn og unglingar með sjálfvakta fjölfiðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg og þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með festumeinstengda liðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Börn eða unglingar með skellusóra

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Börn eða unglingar með Crohns sjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru minna en 40 kg að þyngd:
Venjuleg skammtaáætlun er 40 mg í upphafi (sem tvær 20 mg inndælingar sama dag) fylgt eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækni barnsins ávísað 80 mg upphafsskammti (sem fjórar 20 mg inndælingar sama dag) fylgt á eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækniinn aukið skammtatíðni í 20 mg í hverri viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 40 kg eða þyngri
Venjulegur skammtur er 80 mg í upphafi (sem fjórar 20 mg inndælingar sama dag) fylgt eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækniinn ávísað 160 mg upphafsskammti (sem átta 20 mg inndælingar sama dag eða sem fjórar 20 mg inndælingar á dag 2 daga í röð) fylgt á eftir með 80 mg (sem fjórar 20 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækniinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með æðahjúpsbólgu

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru minna en 30 kg að þyngd:
Venjulegur skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknir barnsins getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti (sem tvær 20 mg inndælingar sama dag) sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan ráðlagðan skammt. Ráðlagt er að nota Hulio ásamt metotrexati.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Venjulegur skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknir barnsins getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan 40 mg skammt aðra hverja viku. Ráðlagt er að nota Hulio ásamt metotrexati.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Hulio er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hulio skuli háttað eru í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar barnið oftar fyrir slysi með Hulio en læknir eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækni barnsins eða lyfjafræðing og láta hann vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Hulio

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Hulio skaltu sprauta það með næsta skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að gefa barninu næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef barnið hættir að nota Hulio

Ræða skal við lækni barnsins um hvort hætta eigi að nota Hulio. Einkennin geta komið aftur ef barnið hættir að nota Hulio.

Leitið til læknis barnsins 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 eða miðlungi alvarlegar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar.

Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Hulio.

Leitaðu lækni- eða stöðvar tafarlaust ef barnið finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna ofnæmisviðbragða eða hjartabilunar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- bjúgur í andliti, á höndum eða á fótum
- öndunar- eða kyngingarferfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú tekur eftir eftirfarandi:

- ummerki eða einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár, tannvandamál, sviði við þvaglát, máttleysi eða þreyta eða hósti
- einkenni frá taugakerfi svo sem náladofi, dofi, tvísýni, máttleysi í hand- eða fótleggjum

- ummerki húðkrabbameins svo sem hnúður í húð eða sár sem grær ekki
- ummerki eða einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölví.

Ofantalin ummerki og einkenni geta verið merki um eftirtaldar aukaverkanir, sem hafa komið fram í tengslum við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (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, sýking í hálsi, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinum og vöðvum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- meltingarfærasýking (þ.m.t. maga- og garnabólga);
- húðsýking (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill);
- eyrnasýking;
- munnsýking (þ.m.t. tannsyking og áblástur);
- sýking í æxlunarfærum;
- þvagfærasýking;
- sveppasýking;
- sýking í liðum;
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- væg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir í mjóbaki eða fótlegg)
- sjóntruflanir
- bólga eða þroti í augnloki/auga
- svimi (tilfinning um að herbergið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (blóðsöfnun utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðing í meltingarvegi
- meltingartruflanir, uppþemba, brjóstsviði
- vélinðabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- mar
- útbrot með kláða
- kláði, húðbólga (þ.m.t. exem)
- brot á fingur- og tánöglum
- aukin svitamyndun
- hárlos

- ný tilvik eða versnun sóra (rauð, hreistruð húð)
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingu og mari
- skert sáragræðsla.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 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)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem kallast sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- óreglulegur hjartsláttur
- hjartasjúkdómar sem geta valdið mæði eða þrota á ökkulum;
- hjartaáfall;
- gúll í vegg stórrar slagæðar, bólga og teppa í bláæð, blóðtappi;
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- lungnasegarek (blóðtappi í lungnaslagæð)
- óeðlileg vökvæðun í brjóstholi
- brisbólga
- kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulífur (uppsöfnun fitu í lifrarfrumum)
- nætursviti
- örmyndun
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólga.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð með losti;
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartastopp
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga

- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (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 (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- bólguútbrot í húð;
- 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 fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum mannaherpesveiru 8. Kaposi sarkmein birtist oftast sem fjólubláar skellur á húðinni
- lifrabilun
- versnun húðútbrot á samt vöðvamáttleysi
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins 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 Hulio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/ 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 sprautu í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Hulio áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 8 vikur 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 8 vikna 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

Hulio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab

- Önnur innihaldsefni eru mónónatríum glútamát, sorbitól (E420), metiónín, pólýsorbitat 80, saltsýra (til að stilla sýrustig), vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 – „Hulio inniheldur natríum og sorbitól“).

Lýsing á útliti Hulio og pakkningastærðir

Hulio 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem sæfð lausn sem inniheldur 20 mg af adalimumabi í 0,4 ml tærri til örlítið ópallýsandi, litlausri til dauf gulbrúnni lausn.

Áfyllta sprautan er úr plasti með tappa og nál með nálarloki. Hver pakkning inniheldur 1 eða 2 áfylltar sprautur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hulio er einnig fánlegt í hettuglasi til notkunar fyrir börn eða sem áfylltur penni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Notkunarleiðbeiningar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið. Læknir barnsins, hjúkrunarfræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun kenna þér að nota áfylltu Hulio sprautuna. Spyrdið lækni barnsins eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst.

Ekki leyfa barninu að sprauta sig sjálft fyrr en þú ert viss um að það skilji hvernig á að undirbúa og framkvæma inndælinguna. Eftir viðeigandi þjálfun getur barnið séð um inndælinguna sjálft eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum úr fjölskyldunni eða umönnunaraðila.

Hver áfyllt lyfjasprauta er einnota og inniheldur einn stakan 20 mg skammt af adalimumabi.

Hulio lausn má ekki blanda saman við önnur lyf.

Til að minna þig á hvaða dag á að gefa Hulio gæti reynst gagnlegt að skrifa áminningu í dagatal eða dagbók.

Áður en hafist er handa

Finndu þér rólegan stað með vel upplýstum, hreinum, sléttum fleti og safnaðu saman því sem þú þarft til að gefa inndælingu.

Það sem þarf til inndælingar:

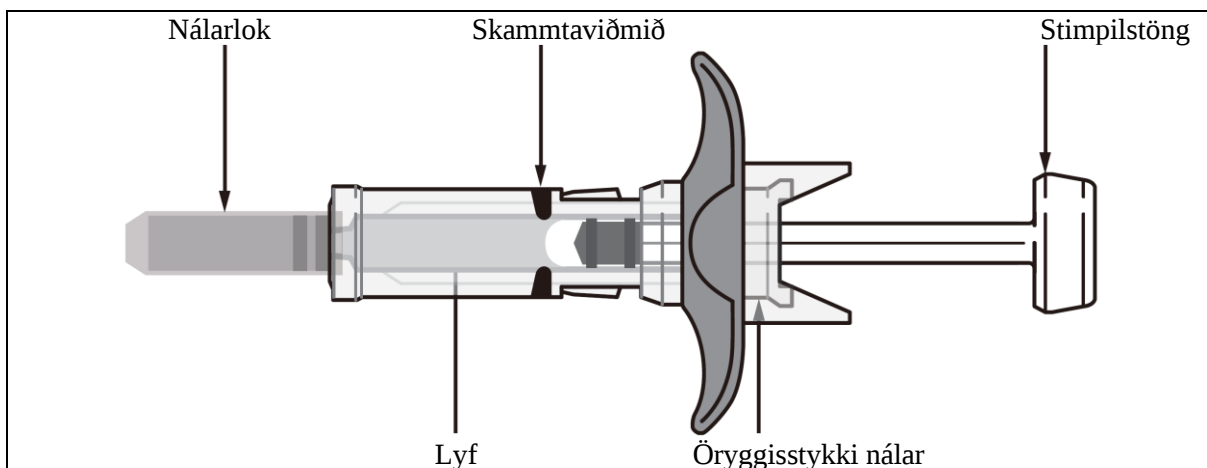
- 1 áfyllt sprauta
- 1 sprittþurrka (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)
- 1 nálabox (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)
- 1 grisja eða bómullarskífa (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)

Ef þig vantar eitthvað á ofantöldum lista sem þarf til inndælingar láttu hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðinginn vita.

Undirbúningur áfylltu sprautunnar

Áfylltu sprautuna á að geyma í kæli (2-8°C).

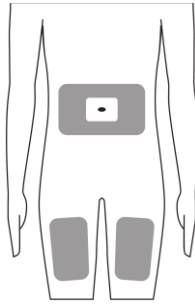
- Taktu eina áfyllta sprautu úr kæli að minnsta kosti 30 mínútum áður en þú hyggst nota hana til að innihaldið ná herbergishita.
 - EKKI nota aðra hitagjafa líkt og örbylgjuofn eða heitt vatn til að hita upp sprautuna.
 - EKKI setja sprautuna aftur í kæli eftir að hún hefur náð herbergishita.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á sprautunni.
 - EKKI nota sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- Athugaðu gluggann á sprautunni til að ganga úr skugga um að lyfið ná upp að skammtaviðmiði (þú gætir þurft að hrista sprautuna varlega til að sjá vökvann) og að vökvinn sé tær, litlaus og innihaldi engar flögur eða agnir.
 - EKKI nota sprautuna ef lyfið nær ekki að skammtaviðmiði.
 - EKKI nota innihald sprautunnar ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir.



Leiðbeiningar fyrir inndælingu

Fylgið leiðbeiningarskrefunum nákvæmlega í hvert skipti sem gefin er Hulio inndæling

Skref 1 – Veldu og undirbúðu inndælingarsvæði



Kviður eða læri

Hulio er ætlað til notkunar undir húð. Veljið stungustað á læri eða kvið.

Skipta á um inndælingarstað í hvert sinn. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

Ef inndæling er gefin í kvið veldu þá svæði í a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla.

- EKKI gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða aum.
- EKKI gefa lyfið í svæði með örum eða húðsliti.
- Ef barnið er með með sóra, EKKI gefa lyfið í svæði sem er upphleypt, þykkt, rautt, með flagnaðri húð eða húðskemmmum.
- EKKI gefa lyfið gegnum föt. Flettu frá öllum fötum sem hindra aðgang að inndælingarsvæði.

Skref 2 – Handþvottur

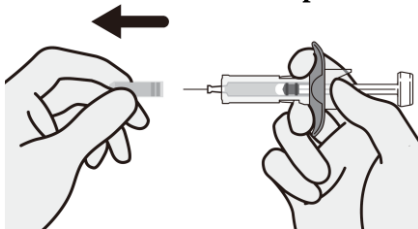
Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni.

Skref 3 – Undirbúðu stungustað

Þurrkaðu stungustaðinn með sprittþurrku.

- Bíddu eftir að húðin þorni að sjálfu sér, ekki blása á svæðið.
- EKKI snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

Skref 4 – Taktu lokið af sprautunni



Togaðu nálarlokið beint af sprautunni. Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni. Það er einnig eðlilegt að sjá loftbólur.

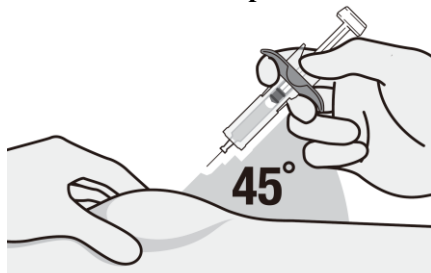
- EKKI taka nálarlokið af fyrr en þú ert tilbúin(n) að hefja inndælingu.
- EKKI beygja eða snúa upp á nálarlokið þegar það er fjarlægt. Það gæti skaðað nálina.
- EKKI snerta eða toga stimpilinn til baka.
- EKKI setja nálarlokið aftur á sprautuna, snerta nálina með fingrunum eða láta nálina snerta nokkuð.
- EKKI reyna að fjarlægja loftbólur.
- EKKI nota áfyllta sprautu sem hefur dottið eftir að nálarlokið var fjarlægt.

Skref 5 – Gríptu og haltu um stungustað



Gríptu þétt um húðina á stungustað þannig að hún lyftist og haltu þétt.

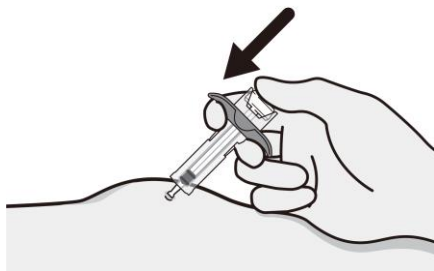
Skref 6 – Staðsettu sprautuna



Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni inn í húðina með u.þ.b. 45 gráðu halla.

Gættu varúðar þegar nálinni er stungið til að forðast inndælingu í finger þeirrar handar sem heldur um stungustaðinn.

Skref 7 – Inndæling Hulio

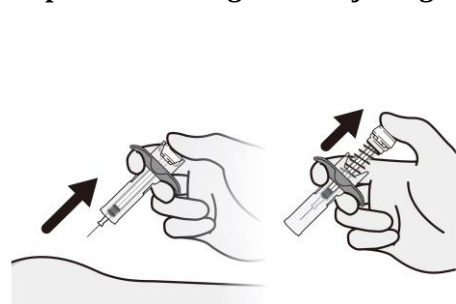


Eftir að nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni sem þú heldur um.

Ýttu stimplinum rólega inn þar til **öllum vökvænum hefur verið dælt** og áfyllta sprautan er tóm.

- Ef stimpli er ekki þrýst niður í botnstöðu mun öryggisstykkið til verndar nálinni ekki virkja.
- EKKI hreyfa, sveigja eða snúa sprautunni meðan á inndælingu stendur.

Step 8 – Inndælingu lokið, fjarlægðu sprautuna



Dragðu nálina rólega úr húðinni á meðan áfylltu sprautunni er haldið með sama hallanum og lyftu þumlinum frá stimplinum.

Hver áfyllt sprauta er með öryggisstykki sem dregur nálina aftur inn eftir að stimpli er sleppt. Ef nálin hefur ekki dregist inn skal setja sprautuna í nálabox til að forðast slys.

Þegar inndælingunni er lokið, ef það hefur orðið smá blæðing frá stungustað, skaltu þrýsta grisju eða bómullarskífu létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur – EKKI nudda stungustaðinn. Settu plástur á stungustað ef þörf er á.

Skref 9 – Förgun sprautu og nálarloks

Setjið sprautuna og lokið í nálabox eftir notkun.

Fáðu leiðbeiningar hjá heilbrigðisstarfsmanni hvernig skal farga nálaboxum.

- EKKI nota sömu sprautu aftur
- EKKI setja nálarlokið aftur á sprautuna.
- EKKI fleygja nálaboxinu með venjulegum heimilisúrgangi.
- EKKI setja nálaboxið í endurvinnslu.
- Geymið ílátið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Hulio 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Hulio og á meðan meðferð með Hulio stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér eða barninu allan tímann meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir að barnið þitt fær síðasta skammtinn af Hulio.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni barnsins 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 Hulio og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að nota Hulio
3. Hvernig nota á Hulio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hulio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Hulio og við hverju það er notað

Hulio inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Hulio er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:

- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum á aldrinum 2-17 ára
- Festumeinstengdri leiðagigt hjá börnum á aldrinum 6-17 ára
- Crohns sjúkdómi hjá börnum á aldrinum 6-17 ára
- Skellusóra hjá börnum á aldrinum 4-17 ára
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12-17 ára
- Sáraristilbólgu hjá börnum á aldrinum 6-17 ára
- Æðahjúpsbólgu í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkinga hjá börnum á aldrinum 2-17 ára.

Virka efnið í Hulio, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem tekur þátt í starfsemi ónæmiskerfisins og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldar eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Hulio úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Sjálfvakin fjölleiðagigt hjá börnum og festumeinstengd leiðagigt

Sjálfvakin fjölleiðagigt hjá börnum og festumeinstengd leiðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Hulio er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2-17 ára og festumeinstengdri leiðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að barninu þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu

vel, fær barnið þitt Hulio til meðferðar við sjálfvakinni fjölíðagigt hjá börnum eða festumeinstengdri líðagigt.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Hulio er notað til meðferðar á Crohns sjúkdómi hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Hugsanlega fær barnið þitt fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Hulio til að draga úr einkennum sjúkdómsins hjá því.

Skellusóri hjá 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.

Hulio er notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósmeðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Hulio er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum frá 12 ára aldri. Hulio getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlegt er að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Hulio.

Sáraristilbólga hjá börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli. Hulio er notað til meðferðar á meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Hugsanlega fær barnið þitt fyrst önnur lyf. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum fær barnið þitt Hulio til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga í fremri hluta augans

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Þessi bólga getur valdið skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hulio dregur úr þessum bólgum.

Hulio er notað til meðferðar hjá börnum og unglingum frá 2-17 ára aldurs með langvinna æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

2. Áður en byrjað er að nota Hulio

Ekki má nota Hulio:

- Ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef barnið er með berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef barnið er með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmisviðbrögð

Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta inndælingu Hulio og hafa tafarlaust samband við lækni barnsins þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

- Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hulio hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hulio stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef barnið þitt er með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið: berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða annarra óvenjulega smitbera og alvarlegar blóðsýkingar (sýklasótt). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn barnsins getur ákveðið að hætta notkun Hulio í einhvern tíma.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá barninu áður en meðferð með Hulio hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu barnsins og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið 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 barnið hafi fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ferðasýkingar/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 barnið ber í sér lifrabólgu B veiru (HBV), ef barnið er með virka HBV eða þú heldur að barnið sé í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn mun prófa barnið með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran

verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá börnum sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef barnið á fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja læknum frá því ef barnið notar Hulio. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Hulio.

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að barnið fái eða haldi áfram að fá Hulio. Segðu læknum tafarlaust frá ef barnið fær einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem geta valdið sýkingum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Hulio.
- Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni.
- Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hulio er hafin.
- Ef kona hefur fengið Hulio á meðgöngu, getur barn hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að hún fékkst síðasta Hulio skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hulio á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

- Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarleg hjartavandamál. Ef barnið er með væga hjartabilun og fær meðferð með Hulio, fylgist læknirinn náið með ástandi hjartabilunarinnar. Ef barnið fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (til dæmis mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn.

Hiti, mar, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölt á tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF α -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (tegundir krabbameina sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerg). Ef barnið þitt notar Hulio má vera að hætta á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé aukin. 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 azathioprin eða mercaptopurin. Látið lækninn vita ef barnið notar azathioprin eða mercaptopurin samhliða Hulio.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef nýjar húðskemmdir koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða blettir sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni barnsins.

- 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 α -blokka. Ef barnið er með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF α -blokka henti barninu.

Sjálfsnæmissjúkdómur

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með adalimumabi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta koma fram.

Notkun annarra lyfja samhliða Hulio

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

Barnið skal ekki nota Hulio með lyfjum sem innihalda virku efnin anakinra eða abatacept. Ekki er mælt með að nota Hulio samhliða anakinra eða abatacepti vegna möguleika á aukinni hættu á sýkingum, þar með talið alvarlegum sýkingum eða öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Nota má Hulio ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Meðganga og brjóstgjöf

- Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Hulio.
- Ef barnið er barnshafandi, heldur að hún geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækni hennar varðandi notkun þessa lyfs.
- Hulio 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 Hulio á meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef barnið fær Hulio á meðan á meðgöngu stendur getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins hennar og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hulio á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni. Sjá kaflann um „Varnaðarorð og varúðarreglur“ fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

Akstur og notkun véla

Hulio getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni barnsins til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Hulio.

Hulio inniheldur natríum og sorbitól

Lyfið inniheldur 38,2 mg af sorbitólí í hverju hettuglasi. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Hulio

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi. Lækningurinn gæti ávísað öðrum styrk af Hulio ef barnið þarf aðra skammtastærð.

Börn og unglingar með sjálfvakta fjölíðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með festumeinstengda líðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru minna en 40 kg að þyngd:
Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi fylgt eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækningur barnsins ávísað 80 mg upphafsskammti (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt á eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækningurinn aukið skammtatíðni í 20 mg í hverri viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur er 80 mg í upphafi (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækningur barnsins ávísað 160 mg upphafsskammti (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag 2 daga í röð) fylgt á eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækningurinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn eða unglingar með skellusóra

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu (frá 12-17 ára, a.m.k. 30 kg að þyngd)

Ráðlagður skammtur er 80 mg upphafsskammtur (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Hulio 40 mg aðra hverja viku, gæti lækningin aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að barnið noti sótthreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin meðan á meðferð með Hulio stendur.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Hulio er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg (sem ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir eru að fá 40 mg aðra hverju viku eiga að halda áfram með ávísuðum skammti.

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur af Hulio er 160 mg (sem fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í upphafi sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir eru að fá 80 mg aðra hverju viku eiga að halda áfram með ávísuðum skammti.

Börn og unglingar með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Börn og unglingar frá 2-17 ára sem eru minna en 30 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknir barnsins getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan ráðlagðan skammt.

Börn og unglingar frá 2-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:

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

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

Fyrir sjúkling sem hefur fengið uppáskrifaðan fullan 40 mg skammt af Hulio er einnig fánlegur 40 mg áfylltur penni eða 40 mg áfyllt sprauta.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Hulio er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hulio skuli háttað eru í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar barnið þitt fyrir slysni með Hulio oftari en ráðlagt var skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að barnið hafi fengið stærri skammt en átti að gefa. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða lyfið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef gleymist að nota Hulio

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Hulio skaltu sprauta barnið með næsta 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 barnið hættir að nota Hulio

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Hulio. Einkennin geta komið aftur ef barnið hættir meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Hulio.

Leitaðu læknisaðstoðar tafarlaust ef barnið þitt finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna ofnæmisviðbragða eða hjartabilunar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- bjúgur í andliti, á höndum eða á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum
- fólvi í húð, sundl, viðvarandi hiti, marblettir eða blæðingar.

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú tekur eftir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár, tannvandamál, sviði við þvágát, máttleysi, þreyta eða hósti
- einkenni frá taugakerfi svo sem náladofi, dofi, tvísýni, máttleysi í hand- eða fótleggjum
- ummerki húðkrabbameins svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fólvi.

Ofantalin ummerki og einkenni geta verið merki um eftirtaldar aukaverkanir, sem hafa komið fram í tengslum við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (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, sýking í hálsi, lungnabólga)
- áhrif á niðurstöður blóðprófa
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinum og vöðvum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- meltingarfærasýking (þ.m.t. maga- og garnabólga);
- húðsýking (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill);
- eyrnasýking;
- munnsýking (þ.m.t. tannsyking og áblástur);
- sýking í æxlunarfærum;

- þvagfærasýking;
- sveppasýking;
- sýking í liðum;
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- væg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir í mjóbaki eða fótlegg)
- sjóntruflanir
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um að herbergið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- blóðtappi
- margúll (blóðsöfnun utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðing í meltingarvegi
- meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu, þurr munnur)
- mar
- útbrot með kláða
- kláði, húðbólga (þ.á m. exem)
- brot á fingur- og tánöglum
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra (rauð, hreistruð húð)
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingu og mari
- skert sáragræðsla.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 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)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem kallast sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti

- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- óreglulegur hjartsláttur
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- lungnasegarek (blóðtappi í lungnaslagæð)
- óeðlileg vökvæðun í brjóstholi
- brisbólga
- kyngingarerfiðleikar
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulífur (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
- bólga.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð með losti;
- heila- og mænisigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og í efri hluta líkamans)
- hjartaáfall
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húð)
- 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)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum mannaherpesveiru 8. Kaposi sarkmein birtist oftast sem fjólubláar skellur á húðinni
- lifrabilun
- versnun húðútbrot á samt vöðvamáttleysi
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins 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 Hulio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

Hulio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab
- Önnur innihaldsefni eru mónónatríum glútamat, sorbitól (E420), metiónín, pólýsorbit 80, saltsýra (til að stilla sýrustig), vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 – „Hulio inniheldur natríum og sorbitól“).

Lýsing á útliti Hulio og pakkningastærðir

Hulio 40 mg stungulyf, lausn (stungulyf) í hettuglasi kemur sem sæfð lausn af 40 mg adalimumabi leyst í 0,8 ml af tærri til örlítið ópallýsandi, litlausri til dauf gulbrúnni lausn.

Hulio hettuglasið er úr gleri með gúmmítappa. Hulio fæst í pakkningu sem inniheldur 1 eða 2 öskjur. Hver askja inniheldur: 1 hettuglas, 1 sæfða sprautu til inndælingar, 1 sæfða nál, 1 sæft millistykki fyrir hettuglas og 2 sprittþurrkur.

Hulio er einnig fánlegt sem áfyllt sprauta eða áfylltur penni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Notkunarleiðbeiningar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið. Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun kenna þér að blanda lyfið og hvernig á að sprauta því. Þau munu einnig segja þér hversu mikið barnið á að fá.

Reyndu ekki að sprauta barnið fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig á að fara að Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur/sjálf eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða umönnunaraðila.

Hvert hettuglas inniheldur einn 40 mg skammt af adalimumabi.

Hulio lausninni má ekki blanda saman við önnur lyf í sömu sprautunni eða hettuglasi.

Til að minna þig á hvaða dag á að gefa Hulio gæti reynst gagnlegt að skrifa áminningu í dagatal eða dagbók.

Áður en hafist er handa

Gakktu úr skugga um að þú sért viss um ávísað magn. Ef þú er ekki viss um magnið skaltu STOPPA HÉRNA og fá nánari fyrirmæli hjá læknum.

Finndu þér rólegan stað með vel upplýstum, hreinum, sléttum fleti og safnaðu saman því sem þú þarft til að gefa inndælingu.

Það sem þarf til inndælingar:

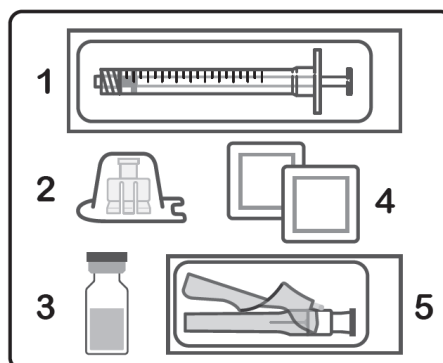
- 1 askja af Hulio hettuglasi til notkunar fyrir börn
- 1 nálabox (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)
- 1 grisja eða bómullarskífa (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)

Ef þig vantar eitthvað á ofantöldum lista láttu hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðinginn vita.

Undirbúningur fyrir Hulio inndælingu

Hver Hulio lyfjabakki mun innihalda:

- 1 sprauta (1)
- 1 millistykki fyrir hettuglas (2)
- 1 hettuglas með Hulio lausn (3)
- 2 sprittþurrkur (4)
- 1 nál (5)



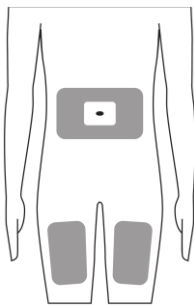
Hulio pakkningar á að geyma í kæli (2-8°C) fram að notkun.

- Taktu eina öskju með einu hettuglasi úr kæli að minnsta kosti 30 mínútum áður en þú hyggst nota hana til að innihaldið nái herbergishita. Ef önnur askja er í kassanum sem nota á til inndælingar síðar, láttu hana tafarlaust aftur í kælinn.
 - EKKI nota aðra hitagjafa s.s. örbylgjuofn eða heitt vatn til að hita upp hettuglasið.
 - EKKI setja hettuglas aftur í kæli eftir að það hefur náð herbergishita.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna sem er prentuð á hettuglasið sem þú ert að fara að nota.
 - EKKI nota innihaldið ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna á hettuglasinu.
- Athugið að lausnin í hettuglasinu sé tær, litlaus og innihaldi engar flögur eða agnir.
 - EKKI nota innihald hettuglassins ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir.

Leiðbeiningar fyrir inndælingu

Fylgið leiðbeiningarskrefunum nákvæmlega í hvert skipti sem gefin er Hulio inndæling

Skref 1 – Veldu og undirbúðu inndælingarsvæði



Kviður eða læri

Hulio er ætlað til notkunar undir húð. Veljið stungustað á læri eða kvið.

Skipta á um inndælingarsvæði í hvert sinn. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

Ef inndæling er gefin í kvið veldu þá svæði í a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla.

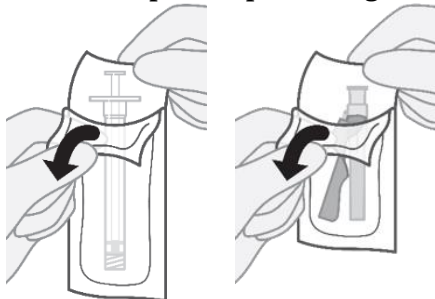
- EKKI gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða aum.
- EKKI gefa lyfið í svæði með örum eða húðsliti.
- Ef barnið er með sóra. EKKI gefa lyfið í svæði sem er upphleypt, þykkt, rautt, með flagnaðri húð eða húðskemmdum.
- EKKI gefa lyfið gegnum föt. Flettu frá öllum fötum sem hindra aðgang að inndælingarsvæði.

Skref 2 – Handþvottur

Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni.

Undirbúningur Hulio skammts fyrir inndælingu

Skref 3 – Opnaðu sprautu- og nálapakkningu að hluta til



Undirbúið sprautuna með því að opna að hluta til þann enda pakkningarinnar sem er næst hvítu stimpilstönginni. Rífið gegnsæju pakkninguna nægjanlega mikið til þess hvíta stimpilstöngin verði sýnileg, en takið EKKI sprautuna úr pakkningunni.

Undirbúið nálina með því að opna pakkninguna næst gula spraututenginu að hluta til. Opnið pakkninguna aðeins nægjanlega til þess að gula spraututengið verði sýnilegt, en takið EKKI nálina úr pakkningunni.

Skref 4 – Takið plasthettuna af hettuglasinu og þurrkið af tappanum

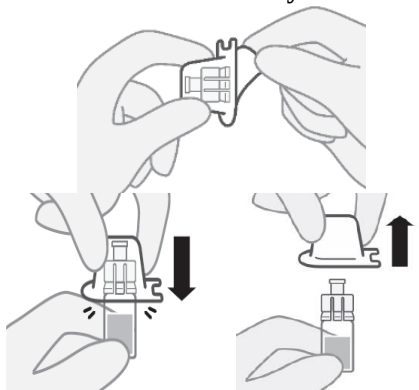


Takið hvítu plasthettuna af hettuglasinu svo tappinn á hettuglasinu verði sýnilegur.

Notið aðra sprittþurrkuna til þess að þurrka tappann á hettuglasinu og komið síðan hettuglasinu fyrir á sléttu yfirborði.

- EKKI snerta tappann á hettuglasinu eftir að hann hefur verið þurrkaður með sprittþurrkunni.

Skref 5 – Festið millistykki á hettuglas



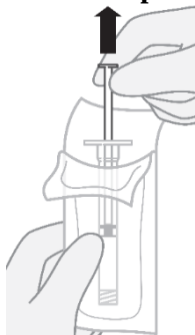
Rífið hlífina af pakkningunni með millistykkinu en EKKI taka það úr pakkningunni.

Tengið millistykkið fyrir hettuglasið, sem enn er í gegnsæju pakkningunni, við tappa hettuglassins með því að þrýsta niður þar til smellur í.

Þegar tryggt er að millistykkið er tengt við hettuglasið er pakkningin tekin af því.

Setjið hettuglasið með millistykkinu varlega á slétt vinnusvæðið. Farið varlega þannig að það detti ekki.

Skref 6 – Stillið stimpilinn á ávísaðan skammt + 0,1 ml



Takið pakkninguna með sprautunni og dragið hvítu stimpilstöngina RÓLEGA út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt (t.d., ef ávísaður skammtur er 0,5 ml, er hvíta stimpilstöngin dreginn út að 0,6 ml) . Þetta er mikilvægt til þess að fá réttan skammt. EKKI draga hvítu stimpilstöngina alveg úr sprautunni.

- Ef hvíta stimpilstöngin er dreginn alveg úr sprautunni á að farga henni og hafa samband við þann sem útvegar Hulio og fá aðra í staðinn. EKKI reyna að setja stimpilstöngina inn aftur.

Skref 7 – Tengjið sprautuna og millistykkið og þrýstið stimpli niður



Haldið um sprautuna á kvarðaða svæðinu og takið sprautuna úr pakkningunni.

- EKKI halda um hvítu stimpilstöngina til að ná sprautunni úr pakkningunni.

Setjið op sprautunnar í millistykki hettuglassins og snúið sprautunni réttisælis þar til sprautan er föst.

- EKKI herða of mikið.

Þrýstið hvítu stimpilstögninni alveg niður. Þetta skref er mikilvægt til þess að fá réttan skammt.

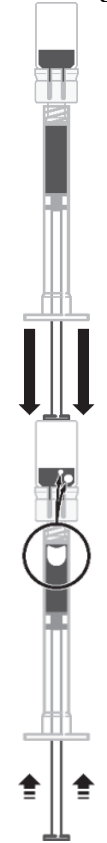


Skref 8 - Togið í stimpilinn til að draga upp ávísaðan skammt + 0,1 ml

Haldið stimpilstönginni inni og snúið hettuglasinu og sprautunni á hvolf.

Togið stimpilstöngina RÓLEGA út til að draga Hulio lausn upp í sprautuna. Togið stimpilinn út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt (t.d. ef ávísaður skammtur er 0,5 ml, togið hvítu stimpilstöngina út að 0,6 ml).

Stíllt er á rétt rúmmál fyrir ávísaðan skammt í síðara skrefum.



Ýtið stimpilstönginni alla leið til baka til að þrýsta lausninni aftur í hettuglasið ef loftbólur eru sjáanlegar í vökvanum í sprautunni.

Endurtakið skrefið til að toga lausnina aftur upp í sprautuna með því að toga stimpilstöngina aftur út RÓLEGA.

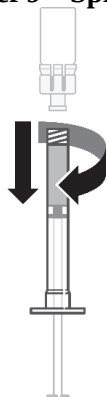
Ef það eru enn loftbólur í lausninni má endurtaka þetta skref allt að þrisvar sinnum.

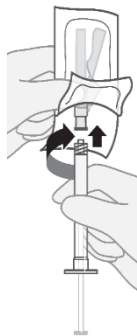
- EKKI nota stimpilstöngina til að halda á sprautunni.
- EKKI hrista sprautuna.
- Ef hvíta stimpilstöngin er dreginn alveg úr sprautunni á að farga henni og hafa samband við þann sem útvegaði Hulio og fá aðra í staðinn. EKKI reyna að setja hvítu stimpilstöngina inn aftur.

Skref 9 – Sprauta losuð frá millistykki og nálin fest á

Millistykki hettuglassins er fjarlægt með því að snúa því af sprautunni.

- EKKI snerta op sprautunnar.
- EKKI nota hvítu stimpilstöngina til að halda á sprautunni.



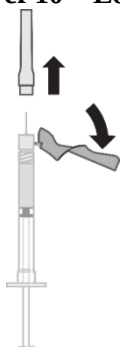


Festið nálina á sprautuna með því að setja sprautuopið inn í gula spraututengið. Snúið sprautunni þar til hún er föst.

- Þegar nálin hefur verið fest við sprautuna er glæra nálapakkningin fjarlægð.

Skammtur undirbúinn

Skref 10 – Losið bleiku nálarhlífina og fjarlægið nálarhettuna



Takið sprautuna upp þannig að nálin vísi upp. Setjið bleiku nálarhlífina niður í átt að sprautunni og fjarlægið nálarhettuna með því að toga hana beint upp. EKKI snúa upp á nálarhettuna.

- Snertið EKKI nálina.
- EKKI setja nálarhettuna aftur á nálina eftir að hún hefur verið fjarlægð.

Skref 11 – Athugið og stillið ávísaðan skammt

Haldið sprautunni í augnhæð þannig að nálin vísi upp til að auðvelt sé að sjá magnið.

Athugið aftur ávísað magn.

Ýtið stimpilstönginni varlega inn í sprautuna þar til sprautan inniheldur ávísað magn af vökva. Umfram magn vökva getur komið út um nálina þegar þrýst er á stimpilstöngina. Gætið þess að vökvinn sprautist ekki í augun.

Leggið sprautuna varlega á hreint, slétt vinnusvæði.

- EKKI þurrka af nálinni eða sprautunni.

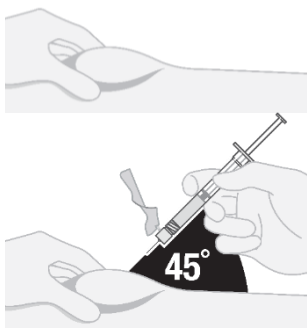
Inndæling Hulio

Skref 12 – Undirbúið stungustað

Þurrkið stungustaðinn með hinni sprittþurrkunni.

- Bíðið eftir að húðin þorni að sjálfu sér, ekki blása á svæðið.
- EKKI snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

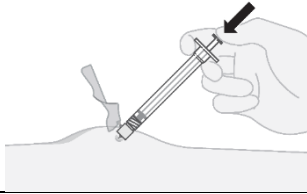
Skref 13 – Takið um stungustað



Gríptu þétt um húðina á stungustað og haltu þétt.

Haldið sprautunni í 45 gráðu halla við húðina. Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.

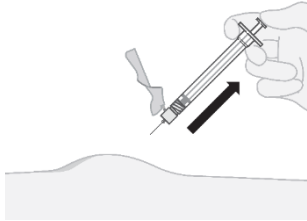
Skref 14 – Þrýstið á stimpil til að dæla inn lausninni



Sleppið húðinni.

Ýtið á hvítu stimpilstöngina til að dæla inn Húlio lausninni þar til sprautan er tóm.

Skref 15 – Inndælingu lokið, sprauta fjarlægð og nálarhetta sett á



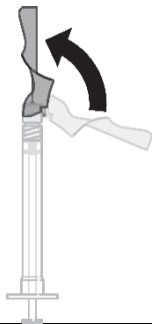
Þegar sprautan hefur verið tæmd skal draga nálina úr húðinni.

Notið bút af grisju eða bómullarskífu til að þrýsta létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur ef smá blæðing hefur komið fram á stungustað.

- EKKI nudda stungustaðinn.

Ýtið bleiku nálarhlífinni varlega upp yfir nálina þar til heyrir smellur. Setjið sprautuna með hulinni nálinni á vinnusvæðið.

- EKKI setja gegnsæju nálarhettuna aftur á nálina.



Förgun

Skref 16 – Förgun sprautu og nálar

Hvert hettuglas, sprauta, millistykki og nál eru einnota. Það má ALDREI nota þau aftur.

Setjið notuðu sprautuna, nálina, hettuglasið og millistykkið í nálabox eftir notkun.

- EKKI fleygja nálaboxinu með venjulegum heimilisúrgangi.
- EKKI setja nálaboxið í endurvinnslu.
- Geymið nálaboxið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Fleygið öllu öðru og tómum pakkningum með venjulegum heimilisúrgangi.



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Hulio og á meðan meðferð með Hulio stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér öllum stundum á meðan meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með Hulio er lokið.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegar nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni barnsins 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 Hulio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hulio
3. Hvernig nota á Hulio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hulio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Hulio og við hverju það er notað

Hulio inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Hulio er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:

- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri leiðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sórleiðabólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu hjá börnum og fullorðnum.

Virka efnið í Hulio, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem tekur þátt í starfsemi ónæmiskerfisins og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldar eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Hulio úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Hulio 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 svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Hulio til meðferðar við iktsýkinni.

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

Hulio getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Hulio notað með metotrexati. Nota má Hulio eitt sér ef lækinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram á barnaldri.

Hulio er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2-17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að þér verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, færðu Hulio til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum eða 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.

Hulio er notað til meðferðar við hryggikt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Ef þú ert með hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu muntu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Hulio notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Hulio er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Hulio 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.

Hulio er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Hulio er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglingum

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

Hulio er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Hulio getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Þér gæti fyrst verið gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega vel þessum lyfjum, verður þér gefið Hulio.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Hulio er notað til meðferðar á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm færðu fyrst önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Hulio til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Hulio er notað til meðferðar sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Ef þú ert með sáraristilbólgu færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hulio 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.

Hulio er notað til meðferðar hjá

- fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar sem hefur áhrif á aftari hluta augans.
- börnum og unglingum frá 2-17 ára aldurs með langvinna æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

Þessi bólga getur valdið skertri sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hulio dregur úr þessum bólgum.

2. Áður en byrjað er að nota Hulio

Ekki má nota Hulio:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmisviðbrögð

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hulio hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hulio stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið: berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða annarra óvenjulega smitbera og alvarlegar blóðsýkingar (sýklasótt). 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 sagt þér að hætta notkun Hulio í einhvern tíma.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá þér áður en meðferð með Hulio hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu þinni og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. 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 meðferð til að fyrirbyggja berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

Ferðasýkingar/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 eða þú heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn mun prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum ef þú notar önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Hulio. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Hulio. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Hulio. 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.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem geta valdið sýkingum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Hulio.
- Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni.
- Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hulio er hafin.
- Ef kona hefur fengið Hulio á meðgöngu, getur barn hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að hún fékkst síðasta Hulio skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hulio á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

- Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarleg hjartavandamál. Ef þú ert með væga hjartabilun og færð meðferð með Hulio, fylgist læknirinn náið með ástandi hjartabilunarinnar. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn.

Hiti, mar, blæðing eða fölví

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF α -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (tegundir krabbameina sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerg). Ef þú notar Hulio má vera að hætta á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé aukin. 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 þú notar azathioprín eða mercaptopurín samhliða Hulio.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef nýjar húðskemmdir koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða blettir sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni barnsins.
- 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 α -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF α -blokka henti þér.

Sjálfsnæmissjúkdómur

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með adalimumabi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta koma fram.

Börn og unglingar

- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar.
- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 6 ára með festumeinstengda liðagigt og Crohns sjúkdóm.
- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 4 ára með skellusóra.
- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 12 ára með graftarmyndandi svitakirtlabólgu.
- Ekki nota 40 mg áfyllta sprautu ef mælt er með öðrum skömmtum en 40 mg.

Notkun annarra lyfja samhliða Hulio

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

Þú skalt ekki nota Hulio með lyfjum sem innihalda virku efnin anakinra eða abatacept. Ekki er mælt með að nota Hulio samhliða anakinra eða abatacepti vegna möguleika á aukinni hættu á sýkingum, þar með talið alvarlegum sýkingum eða öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Nota má Hulio ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

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

Akstur og notkun véla

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

Hulio inniheldur natríum og sorbitól

Lyfið inniheldur 38,2 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa

fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Hulio

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi. Lækinn gæti ávísað öðrum styrk af Hulio ef þú þarft aðra skammtastærð.

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

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með þessa sjúkdóma er 40 mg adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Hulio. Gefa má Hulio eitt sér ef lækinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

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

Börn og unglingar með sjálfvakta fjölliðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg og þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með festumeinstengda liðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio 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 Hulio áfram eins lengi og lækinn segir til um. Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við 40 mg aðra hverja viku gæti lækinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn eða unglingar með skellusóra

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

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

Ráðlagður skammtur af Hulio 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 lækinn hefur ávísað. Ráðlagt er að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri)

Ráðlagður skammtur af Hulio er 80 mg upphafsskammtur (tvær 40 mg inndælingar sama dag), fylgt á eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel gæti lækinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að barnið noti sótthreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku og hefst tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari verkun má vera að lækinn 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 verkar ekki nægjanlega vel má vera að lækinn auki skammtatíðni í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn eða unglingar með Crohns sjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru minna en 40 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi fylgt eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækinn ávísað 80 mg upphafsskammti (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt á eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækinn aukið skammtatíðni í 20 mg í hverri viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur er 80 mg í upphafi (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækinn ávísað 160 mg upphafsskammti (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag 2 daga í röð) fylgt á eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem þurfa skammt undir 40 mg ættu að nota 20 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu eða 40 mg Hulio lausn í hettuglasi.

Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun Hulio 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), sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum seinna og síðan 40 mg aðra

hverja viku. Ef þessi skammtur hefur ekki næga virkni má vera að lækningin auki skammtatíðni í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Hulio er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg (sem ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir eru að fá 40 mg aðra hverju viku eiga að halda áfram með ávísuðum skammti.

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur af Hulio er 160 mg (sem fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í upphafi sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir eru að fá 80 mg aðra hverju viku eiga að halda áfram með ávísuðum skammti.

Fullorðnir með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

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

Í æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar má áfram nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið við notkun á Hulio. Hulio 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 á aldrinum 2-17 ára sem eru minna en 30 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknir barnsins getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan ráðlagðan skammt.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:

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

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

Fyrir sjúklinga sem hafa fengið uppáskrifaðan minna en 40 mg skammt, á að nota Hulio 20 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu eða Hulio 40 mg/0,8 ml lausn í hettuglasi til inndælingar.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Hulio er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hulio skuli háttað eru í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig oft fyrir slysi með Hulio en læknir eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta hann vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Hulio

Ef þú gleymir að sprauta þig með Hulio skaltu sprauta þig með næsta 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 Hulio

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Hulio. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar.

Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Hulio.

Leitaðu lækni aðstoðar tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna ofnæmisviðbragða eða hjartabilunar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- bjúgur í andliti, á höndum eða á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum
- fölvi í húð, sundl, viðvarandi hiti, marblettir eða blæðingar.

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú tekur eftir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát, máttleysi, þreyta eða hósti
- einkenni frá taugakerfi svo sem náladofi, dofi, tvísýni, máttleysi í hand- eða fótleggjum
- ummerki húðkrabbameins svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Ofantalin ummerki og einkenni geta verið merki um eftirtaldar aukaverkanir, sem hafa komið fram í tengslum við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (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, sýking í hálsi, lungnabólga)
- áhrif á niðurstöður blóðprófa
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinum og vöðvum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- meltingarfærasýking (þ.m.t. maga- og garnabólga);
- húðsýking (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill);
- eyrnasýking;
- munnsýking (þ.m.t. tannsýking og áblástur);
- sýking í æxlunarfærum;
- þvagfærasýking;
- sveppasýking;
- sýking í liðum;
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- væg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir í mjóbaki eða fótlegg)
- sjóntruflanir
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um að herbergið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- blóðtappi
- margúll (blóðsöfnun utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðing í meltingarvegi
- meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- mar
- útbrot með kláða
- kláði, húðbólgur (þ.á m.exem)
- brot á fingur- og tánöglum
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra (rauð, hreistruð húð)
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingu og mari
- skert sáragræðsla.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 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)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar

- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakraabbamein
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem kallast sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- óreglulegur hjartsláttur
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- lungnasegarek (blóðtappi í lungnaslagæð)
- óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi
- brisbólga
- kyngingarerfiðleikar
- 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
- bólga.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð með losti;
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartaáfall
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni
- bjúgur í andliti (proti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- bólguútbrot í húð;
- 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 fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum mannaherpesveiru 8. Kaposi sarkmein birtist oftast sem fjólubláar skellur á húðinni
- lifrabilun
- versnun húðútbrot á samt vöðvamáttleysi
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins 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 Hulio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/ 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 sprautu í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Hulio áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 8 vikur 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 8 vikna 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

Hulio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab
- Önnur innihaldsefni eru mónónatríum glútamát, sorbitól (E420), metíónín, pólýsorbitat 80, saltsýra (til að stilla sýrustig), vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 – „Hulio inniheldur natríum og sorbitól“).

Lýsing á útliti Hulio og pakkningastærðir

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem 40 mg af adalimumab í 0,8 ml tærri til örlítið ópallýsandi, litlausri til dauf gulbrúnni lausn.

Áfyllta sprautan er úr plasti með tappa og nál með nálarloki.

Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfylltar sprautur með 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum.

Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hulio er einnig fánlegt í hettuglasi til notkunar fyrir börn eða sem áfylltur penni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
Dublin
Írland
D13 R20R

Framleiðandi

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Notkunarleiðbeiningar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið. Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun kenna þér að nota áfylltu Hulio sprautuna. Spyrðu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst.

Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að þú skiljir hvernig á að undirbúa og framkvæma inndælinguna. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum úr fjölskyldunni eða umönnunaraðila.

Hver áfyllt lyfjasprauta er einnota og inniheldur einn stakan 40 mg skammt af adalimumabi.

Hulio lausn má ekki blanda saman við önnur lyf.

Til að minna þig á hvaða dag á að gefa Hulio gæti reynst gagnlegt að skrifa áminningu í dagatal eða dagbók.

Áður en hafist er handa

Finndu þér rólegan stað með vel upplýstum, hreinum, sléttum fleti og safnaðu saman því sem þú þarft til að gefa inndælingu.

Það sem þarf til inndælingar:

- 1 áfyllt sprauta
- 1 sprittþurrka (fylgir ekki með í Hulio pakkingunni)
- 1 nálabox (fylgir ekki með í Hulio pakkingunni)

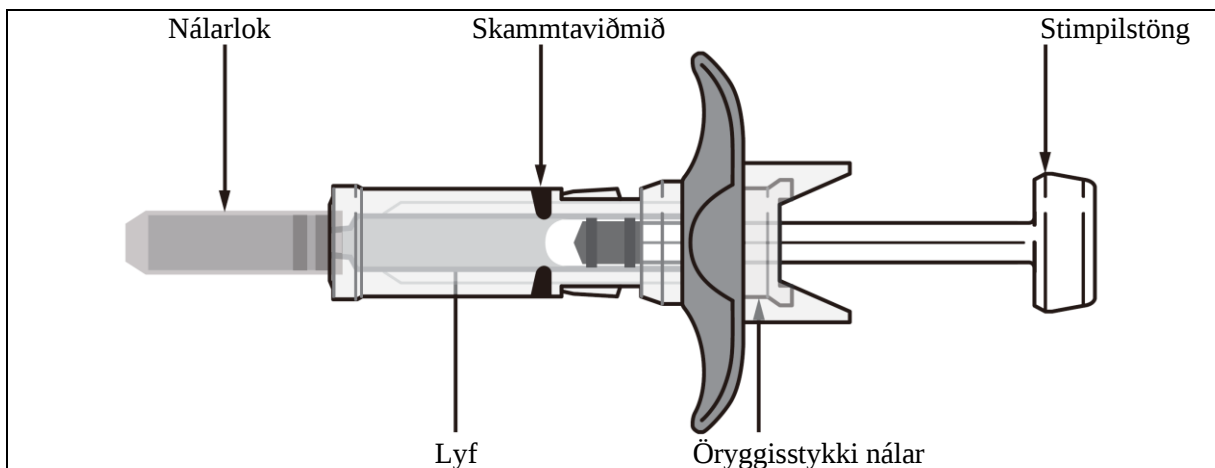
- 1 grisja eða bómullarskífa (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)

Ef þig vantar eitthvað á ofantöldum lista sem þarf til inndælingar láttu hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðinginn vita.

Undirbúningur áfyllta sprautunnar

Áfylltu sprautuna á að geyma í kæli (2-8°C).

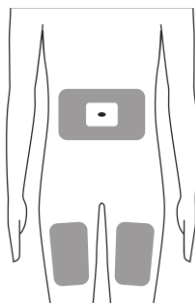
- Taktu eina áfyllta sprautu úr kæli að minnsta kosti 30 mínútum áður en þú hyggst nota hann til að innihaldið nái herbergishita.
 - EKKI nota aðra hitagjafa líkt og örbylgjuofn eða heitt vatn til að hita upp sprautuna.
 - EKKI setja sprautuna aftur í kæli eftir að hún hefur náð herbergishita.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á sprautunni.
 - EKKI nota sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- Athugaðu gluggann á sprautunni til að ganga úr skugga um að lyfið ná upp að skammtaviðmiði (þú gætir þurft að hrista sprautuna varlega til að sjá vökvann) og að vökvinn sé tær, litlaus og innihaldi engar flögur eða agnir.
 - EKKI nota sprautuna ef lyfið nær ekki að skammtaviðmiði.
 - EKKI nota innihald sprautunnar ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir.



Leiðbeiningar fyrir inndælingu

Fylgið leiðbeiningarskrefunum nákvæmlega í hvert skipti sem gefin er Hulio inndæling

Skref 1 – Veldu og undirbúðu inndælingarsvæði



Kviður eða læri

Hulio er ætlað til notkunar undir húð. Veljið stungustað á læri eða kvið.

Skipta á um inndælingarstað í hvert sinn. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

Ef inndæling er gefin í kvið veldu þá svæði í a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla.

- EKKI gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða aum.
- EKKI gefa lyfið í svæði með örum eða húðsliti.
- Ef þú ert með með sóra. EKKI gefa lyfið í svæði sem er upphleypt, þykkt, rautt, með flagnaðri húð eða húðskemmmum.

- EKKI gefa lyfið gegnum föt. Flettu frá öllum fötum sem hindra aðgang að inndælingarsvæði.

Skref 2 – Handþvottur

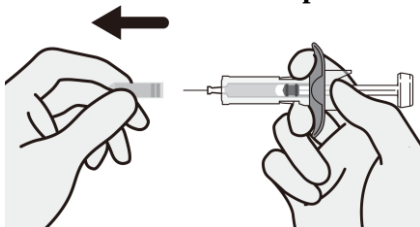
Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni.

Skref 3 – Undirbúðu stungustað

Þurrkaðu stungustaðinn með sprittþurrku.

- Bíddu eftir að húðin þorni að sjálfu sér, ekki blása á svæðið.
- EKKI snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

Skref 4 – Taktu lokið af sprautunni



Togaðu nálarlokið beint af sprautunni. Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni. Það er einnig eðlilegt að sjá loftbólur.

- EKKI taka nálarlokið af fyrr en þú ert tilbúin(n) að hefja inndælingu.
- EKKI beygja eða snúa upp á nálarlokið þegar það er fjarlæggt. Það gæti skaðað nálina.
- EKKI snerta eða toga stimpilinn til baka.
- EKKI setja nálarlokið aftur á sprautuna, snerta nálina með fingrunum eða láta nálina snerta nokkuð.
- EKKI reyna að fjarlægja loftbólur.
- EKKI nota áfyllta sprautu sem hefur dottið eftir að nálarlokið var fjarlæggt.

Skref 5 – Gríptu og haltu um stungustað



Gríptu þétt um húðina á stungustað þannig að hún lyftist og haltu þétt.

Skref 6 – Staðsettu sprautuna



Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni inn í húðina með u.þ.b. 45 gráðu halla.

Gættu varúðar þegar nálinni er stungið til að forðast inndælingu í finger þeirrar handar sem heldur um stungustaðinn.

Skref 7 – Inndæling Húlio

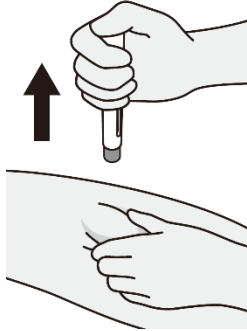


Eftir að nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni sem þú heldur um.

Ýttu stimplinum rólega inn þar til öllum vökvænum hefur verið dælt og áfyllta sprautan er tóm.

- Ef stimpli er ekki þrýst niður í botnstöðu mun öryggisstykkið til verndar nálinni ekki virkjast.
- EKKI hreyfa, sveigja eða snúa sprautunni meðan á inndælingu stendur.

Step 8 – Inndælingu lokið, fjarlægðu sprautuna



Dragðu nálina rólega úr húðinni á meðan áfylltu sprautunni er haldið með sama hallanum og lyftu þumlinum frá stimplinum.

Hver áfyllt sprauta er með öryggisstykki sem dregur nálina aftur inn eftir að stimpli er sleppt. Ef nálin hefur ekki dregist inn skal setja sprautuna í nálabox til að forðast slys.

Þegar inndælingunni er lokið, ef það hefur orðið smá blæðing frá stungustað, skaltu þrýsta grisju eða bómullarskífu létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur – EKKI nudda stungustaðinn. Settu plástur á stungustað ef þörf er á.

Skref 9 – Förgun penna og nálarloks

Setjið sprautuna og lokið í nálabox eftir notkun.

Fáðu leiðbeiningar hjá heilbrigðisstarfsmanni hvernig skal farga nálaboxum.

- EKKI nota sömu sprautu aftur
- EKKI setja nálarlokið aftur á sprautuna.
- EKKI fleygja nálaboxinu með venjulegum heimilisúrgangi.
- EKKI setja nálaboxið í endurvinnslu.
- Geymið ílátið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.



Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Hulio og á meðan meðferð með Hulio stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér öllum stundum á meðan meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með Hulio er lokið.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegar nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni barnsins 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 Hulio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hulio
3. Hvernig nota á Hulio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hulio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Hulio og við hverju það er notað

Hulio inniheldur virka efnið adalimumab, lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Hulio er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:

- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri leiðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sórleiðabólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkinga hjá fullorðnum og börnum.

Virka efnið í Hulio, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem tekur þátt í starfsemi ónæmiskerfisins og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldar eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Hulio úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Hulio er notað til meðferðar 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 svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Hulio til meðferðar við iktsýkinni.

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

Hulio getur hægt á skemmdum í í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Hulio notað með metotrexati. Nota má Hulio eitt sér ef lækinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram á barnaldri.

Hulio er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2-17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að þér verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, færðu Hulio til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum eða festumeinstengdri liðagigt.

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Hulio er notað til meðferðar á alvarlegri hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Ef þú ert með hryggigt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu muntu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Hulio notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Hulio er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Hulio 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.

Hulio er notað við meðalalvarlegum til alvarlegum langvarandi skellusóra hjá fullorðnum. Hulio er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglingum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og gratfarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Hulio er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Hulio getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Þér gæti fyrst verið gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega vel þessum lyfjum, verður þér gefið Hulio.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Hulio er notað til meðferðar á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm færðu fyrst önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Hulio til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Hulio er notað til meðferðar sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Ef þú ert með sáraristilbólgu færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hulio til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga sem er ekki af völdum sýkingar hjá fullorðnum og börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Hulio er notað til meðferðar hjá

- fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á aftari hluta augans.
- börnum og unglingum frá 2-17 ára aldurs með langvinna æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi ögnum í auga (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hulio dregur úr þessum bólgu.

2. Áður en byrjað er að nota Hulio

Ekki má nota Hulio

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmisviðbrögð

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hulio hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hulio stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið: berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða annarra óvenjulega smitbera og alvarlegar blóðsýkingar (sýklasótt). 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 sagt þér að hætta notkun Hulio í einhvern tíma.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumab mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá þér áður en meðferð með Hulio hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu þinni og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. 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 meðferð til að fyrirbyggja berkla. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

Ferðasýkingar/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 eða þú heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn mun prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum ef þú notar önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Hulio. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Hulio. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Hulio. 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.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem geta valdið sýkingum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Hulio.
- Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni.
- Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hulio er hafin.
- Ef kona hefur fengið Hulio á meðgöngu, getur barn hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að hún fékkst síðasta Hulio skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hulio á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

- Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarleg hjartavandamál. Ef þú ert með væga hjartabilun og færð meðferð með Hulio, fylgist læknirinn náið með ástandi hjartabilunarinnar. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (til dæmis mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn.

Hiti, mar, blæðing eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF α -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (tegundir krabbameina sem hafa áhrif á blóðfrumur og beinmerg). Ef þú notar Hulio má vera að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé aukin. 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 þú notar azathioprin eða mercaptopurin samhliða Hulio.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef nýjar húðskemmdir koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða blettir sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækninn.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem

eru í meðferð með öðrum TNF α -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF α -blokka henti þér.

Sjálfsnæmissjúkdómur

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með adalimumabi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta koma fram.

Börn og unglingar

- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölíðagigt og langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar.
- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 6 ára með festumeinstengda líðagigt og Crohns sjúkdóm.
- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 4 ára með skellusóra.
- Hulio má ekki gefa börnum yngri en 12 ára með graftarmyndandi svitakirtlabólgu.
- Ekki nota 40 mg áfyllta sprautu ef mælt er með öðrum skömmtum en 40 mg.

Notkun annarra lyfja samhliða Hulio

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

Þú skalt ekki nota Hulio með lyfjum sem innihalda virku efnin anakinra og abatacept. Ekki er mælt með að nota Hulio samhliða anakinra eða abatacepti vegna möguleika á aukinni hættu á sýkingum, þar með talið alvarlegum sýkingum eða öðrum hugsanlegum lyfjafræðilegum milliverkunum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Nota má Hulio ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

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

Akstur og notkun véla

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

Hulio inniheldur natríum og sorbitól

Lyfið inniheldur 38,2 mg af sorbitóli í hverjum áfylltum lyfjapenna. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum

eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

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

3. Hvernig nota á Hulio

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn gæti ávísað öðrum styrk af Hulio ef þú þarft aðra skammtastærð.

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

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með þessa sjúkdóma er 40 mg adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Hulio. Gefa má Hulio eitt sér ef lækinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

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

Börn og unglingar með sjálfvakta fjölliðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg og þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með festumeinstengda liðagigt

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sóra

Venjulegur skammtur handa fullorðnum með sóra er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku, viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Halda skal notkun Hulio áfram eins lengi og lækinn segir til um. Lækinn gæti aukið skammtatíðnina í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku eftir því hvernig svörun við lyfinu er.

Börn eða unglingar með skellusóra

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 20 mg upphafsskammtur fylgt eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:
Ráðlagður skammtur af Hulio er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með graftarmyndandi svitakirtlabólgu

Venjulegur skammtur við graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir af 80 mg tveimur vikum síðar (tvær 40 mg inndælingar sama dag). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækinn hefur ávísað.

Ráðlagt er að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu frá 12 ára, a.m.k. 30 kg að þyngd

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

Ráðlagt er að barnið noti sótthreinsandi 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 og hefst tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari verkun má vera að lækinn 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 vel má vera að lækinn auki skammtatíðni í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn eða unglingar með Crohns sjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru minna en 40 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur er 40 mg af adalimumabi í upphafi fylgt eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækinn ávísað 80 mg upphafsskammti (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt á eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækinn barnsins aukið tíðnina í 20 mg í hverri viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 40 kg eða þyngri:

Venjulegur skammtur er 80 mg í upphafi (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) fylgt eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur lækinn ávísað 160 mg upphafsskammti (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær inndælingar á dag tvo daga í röð) fylgt á eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nógu vel getur lækinn aukið tíðnina í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem þurfa skammt undir 40 mg ættu að nota 20 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu eða 40 mg Hulio lausn í hettuglasi.

Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjulegur skömmtun Hulio handa þeim sem eru með sáraristilbólgu 160 mg í upphafi (skammtinn má gefa sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í viku 2 og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur hefur ekki næga virkni má vera að lækinn auki skammtatíðni í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Hulio er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg (sem ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir eru að fá 40 mg aðra hverju viku eiga að halda áfram með ávísuðum skammti.

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur af Hulio er 160 mg (sem fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð) í upphafi sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.

Sjúklingar sem ná 18 ára aldri meðan þeir eru að fá 80 mg aðra hverju viku eiga að halda áfram með ávísuðum skammti.

Fullorðnir með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir af 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Hulio eins lengi og lækinn hefur sagt til um.

Í æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar má áfram nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið við notkun á Hulio. Hulio má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru minna en 30 kg að þyngd:

Venjulegur skammtur af Hulio er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknir barnsins getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan ráðlagðan skammt.

Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri:

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

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

Fyrir sjúklinga sem hafa fengið uppáskriftaðan minna en 40 mg skammt á að nota Hulio 20 mg stungulyf, lausn, í áfylltri sprautu eða Hulio 40 mg/0,8 ml lausn í hettuglasi til inndælingar.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Hulio er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hulio skuli háttað eru í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig oftast fyrir slysi með Hulio en lækinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta hann vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða áfyllta pennann ávallt með þér, jafnvel þótt hann sé tómur.

Ef gleymist að nota Hulio

Ef þú gleymir að sprauta þig með Hulio skaltu sprauta þig með næsta 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 Hulio

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Hulio. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar.

Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Hulio.

Leitaðu læknisaðstoðar tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna ofnæmisviðbragða eða hjartabilunar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- bjúgur í andliti, á höndum eða á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum
- fólvi í húð, sundl, viðvarandi hiti, marblettir eða blæðingar.

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú tekur eftir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát, máttleysi, þreyta eða hósti
- einkenni frá taugakerfi svo sem náladofi, dofi, tvísýni, máttleysi í hand- eða fótleggjum
- ummerki húðkrabbameins svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fólvi.

Ofantalin ummerki og einkenni geta verið merki um eftirtaldar aukaverkanir, sem hafa komið fram í tengslum við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (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, sýking í hálsi, lungnabólga)
- áhrif á niðurstöður blóðprófa
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinum og vöðvum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og Inflúensa)

- meltingarfærasýking (þ.m.t. maga- og garnabólga);
- húðsýking (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill);
- eyrnasýking;
- munnsýking (þ.m.t. tannsýking og áblástur);
- sýking í æxlunarferum;
- þvagfærasýking;
- sveppasýking;
- sýking í liðum;
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- væg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir í mjóbaki eða fótlegg)
- sjóntruflanir
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning að herbergið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- blóðtappi
- margúll (blóðsöfnun utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðing í meltingarvegi
- meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- mar
- útbrot með kláða
- kláði, húðbólga (þ.á.m. exem)
- brot á fingur- og tánöglum
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra (rauð, hreistruð húð)
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun blóðflagna, sem eykur hættu á blæðingu og mari
- skertur sárgróningur.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 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)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein

- eitlakrabbamein
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem kallast sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- óreglulegur hjartsláttur
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- lungnasegarek (blóðtappi í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvæðun í brjóstholi)
- brisbólga
- kyngingarerfiðleikar
- 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
- bólga.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð með losti;
- heila- og mænisogg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartaáffall
- bandvefsmýndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- bólguútbrot í húð;
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húð)
- húðskræningur (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)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum manna herpesveiru 8. Kaposi sarkmein birtist oftast sem fjólubláar skellur á húðinni
- lifrabilun
- versnun húðútbrot á samt vöðvamáttleysi
- þýngdaraukning (um er að ræða litla þýngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins 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 Hulio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið áfylltan penna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakann Hulio áfylltan penna má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 8 vikur ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að penninn sé varinn gegn ljósi. Þegar penninn hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita verður að nota **hann innan 8 vikna en annars farga** honum jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem penninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hulio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab
- Önnur innihaldsefni eru mónónatríðum glútamát, sorbitól (E420), metiónín, pólýsorbitat 80, saltsýra (til að stilla sýrustig), vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 – „Hulio inniheldur natríum og sorbitól“).

Lýsing á útliti Hulio og pakkningastærðir

Hulio 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum penna kemur sem 40 mg af adalimumab í 0,8 ml tærri til örlítið ópallýsandi, litlausri til dauf gulbrúnni sæfðri lausn.

Áfyllti penninn er úr plasti með stimpli og nál með nálarloki. Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfyllta penna með 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum.

Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfyllta penna.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hulio er einnig fánlegt í hettuglasi til notkunar fyrir börn eða sem áfyllt sprauta.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írland

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {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>.

Notkunarleiðbeiningar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið. Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun kenna þér að nota áfyllta Hulio pennann. Spyrdi lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst.

Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að þú skiljir hvernig á að undirbúa og framkvæma inndælinguna. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum úr fjölskyldunni eða umönnunaraðila.

Hver áfylltur penni inniheldur einn 40 mg skammt af adalimumabi.

Hulio lausn má ekki blanda saman við önnur lyf.

Til að minna þig á hvaða dag á að gefa Hulio gæti reynst gagnlegt að skrifa áminningu í dagatal eða dagbók.

Áður en hafist er handa

Finndu þér rólegan stað með vel upplýstum, hreinum, sléttum fleti og safnaðu saman því sem þú þarft til að gefa inndælingu.

Það sem þarf til inndælingar:

- 1 áfylltur penni
- 1 sprittþurrka (fylgir ekki með í Hulio pakkingunni)
- 1 nálabox (fylgir ekki með í Hulio pakkingunni)

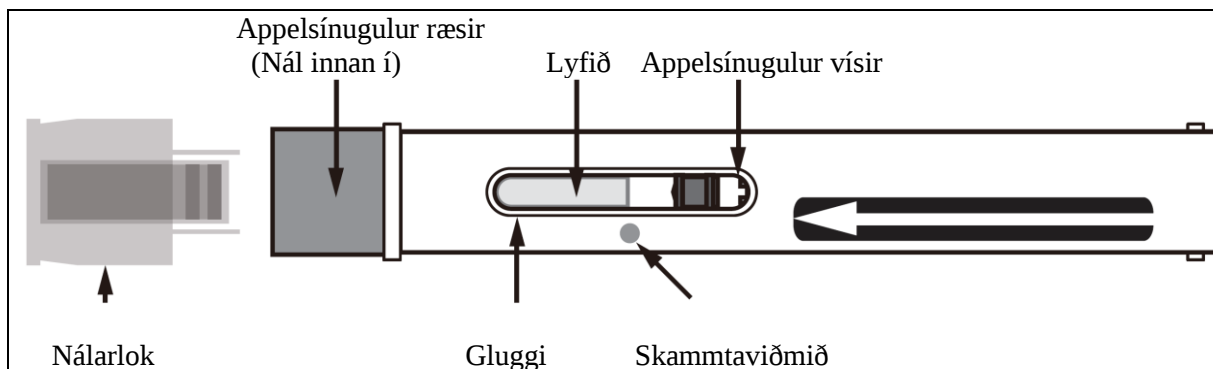
- 1 grisja eða bómullarskífa (fylgir ekki með í Hulio pakkningunni)

Ef þig vantar eitthvað á ofantöldum lista sem þarf til inndælingar láttu hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðinginn vita.

Undirbúningur áfyllta pennans

Áfyllta pennann á að geyma í kæli (2-8°C).

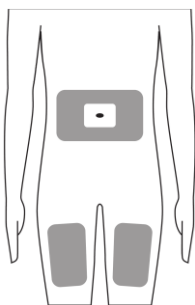
- Taktu einn penna úr kæli að minnsta kosti 30 mínútum áður en þú hyggst nota hann til að innihaldið ná herbergishita.
 - EKKI nota aðra hitagjafa líkt og örbylgjuofn eða heitt vatn til að hita upp pennann.
 - EKKI setja pennann aftur í kæli eftir að hann hefur náð herbergishita.
- Athugaðu fyrningardagsetninguna á pennanum.
 - EKKI nota pennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
- Athugaðu gluggann á pennanum til að ganga úr skugga um að lyfið ná upp að skammtaviðmiði (þú gætir þurft að hrista pennann varlega til að sjá vökvann), og að vökvinn sé tær, litlaus og innihaldi engar flögur eða agnir.
 - EKKI nota pennann ef lyfið nær ekki að skammtaviðmiði.
 - EKKI nota innihald hettuglassins ef lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir.



Leiðbeiningar fyrir inndælingu

Fylgið leiðbeiningarskrefunum nákvæmlega í hvert skipti sem gefin er Hulio inndæling

Skref 1 – Veldu og undirbúðu inndælingarsvæði



Kviður eða læri

Hulio er ætlað til notkunar undir húð. Veljið stungustað á læri eða kvið.

Skipta á um inndælingarstað í hvert sinn. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

Ef inndæling er gefin í kvið veldu þá svæði í a.m.k. 5 cm fjarlægð frá nafla.

- EKKI gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marín eða aum.
- EKKI gefa lyfið í svæði með örum eða húðsliti.
- Ef þú ert með sóra. EKKI gefa lyfið í svæði sem er upphleypt, þykkt, rautt, með flagnaðri húð eða húðskemmmum.
- EKKI gefa lyfið gegnum föt. Flettu frá öllum fötum sem hindra aðgang að inndælingarsvæði.

Skref 2 – Handþvottur

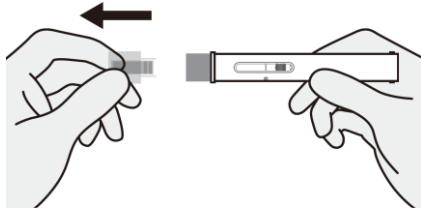
Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni.

Skref 3 – Undirbúðu stungustað

Þurrkaðu stungustaðinn með sprittþurrku.

- Bíddu eftir að húðin þorni að sjálfu sér, ekki blása á svæðið.
- EKKI snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

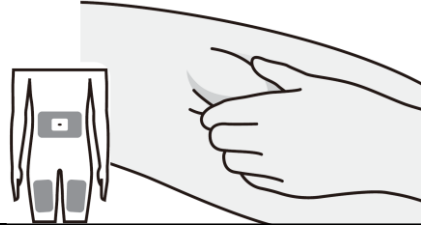
Skref 4 – Taktu lokið af pennanum



Togaðu nálarlokið beint af pennanum. Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni. Það er einnig eðlilegt að sjá loftbólur.

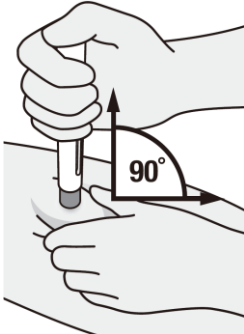
- EKKI taka nálarlokið af fyrr en þú ert tilbúin(n) til að hefja inndælingu.
- Togaðu nálarlokið beint af pennanum, EKKI snúa upp á lokið.
- EKKI setja nálarlokið aftur á pennann, snerta nálina með fingrunum eða láta nálina snerta nokkuð.
- EKKI nota penna sem hefur dottið og skolið á hörðu yfirborði.
- EKKI nota penna ef nálarlokið vantar á hann eða er ekki tryggilega lokað.

Skref 5 – Taktu um stungustað



Gríptu þétt um húðina á stungustað þannig að hún lyftist og haltu þétt.

Skref 6 – Staðsettu pennann



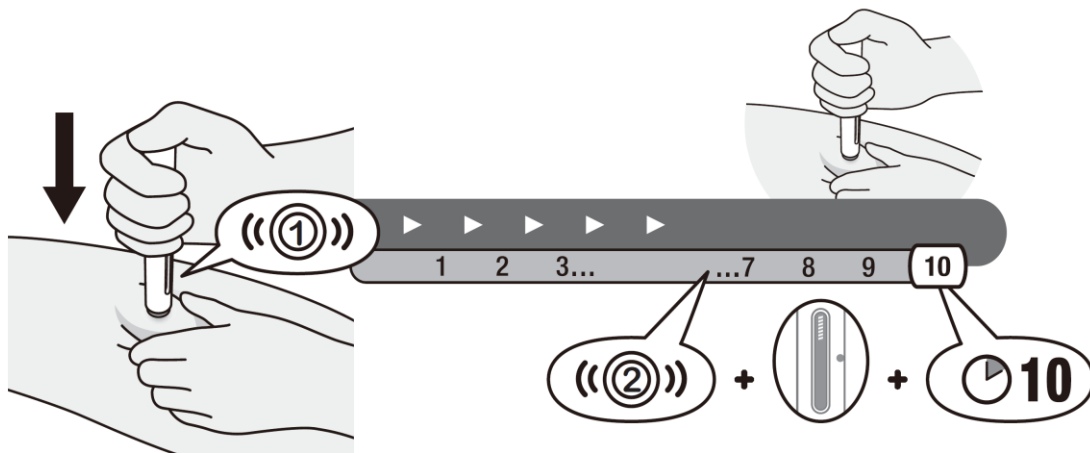
Settu appelsínugula ræsienda pennans á stungustaðinn.

Haltu pennanum í 90° hornið við stungustaðinn þannig að þú sjáir gluggann á pennanum.

Gættu varúðar þegar pennanum er komið fyrir til að forðast inndælingu í finger þeirrar handar sem heldur um stungustaðinn.

Skref 7 – Byrjaðu inndælingu

Skref 8 – Haltu niðri pennanum þar til tveir smellir hafa heyrst og 10 sekúndur liðið



Skref 7

Þrýstu áfyllta pennanum á stungustaðnum til að virka appelsínugula ræsinn og hefja inndælingu.

Haltu áfram að þrýsta pennanum aftir að fyrsti smellur heyrst. Þessi fyrsti smellur segir til um að inndæling sé að hefjast.

Appelsínuguli vísirinn í glugganum segir til um hversu langt inndælingarferlið er komið.

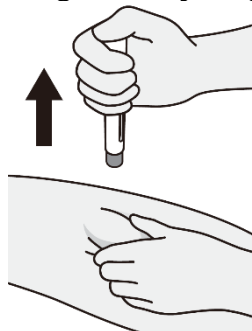
- EKKI hreyfa, sveigja eða snúa pennanum meðan á inndælingu stendur.

Skref 8

Haltu áfram að þrýsta pennanum á inndælingarstað þar til eitt eða allt af eftirtöldu hefur átt sér stað:

- Annar smellur hefur heyrst
- 10 sekúndur eru liðnar
- Appelsínuguli vísirinn hefur stöðvast og fyllir algjörlega út í gluggann.

Step 9 – Inndælingu lokið, fjarlægðu pennann



Lyftu pennanum beint af stungustað.

Þegar inndælingunni er lokið, ef það hefur orðið smá blæðing frá stungustað, skaltu þrýsta grisju eða bómullarskífu létt á stungustaðinn í nokkrar sekúndur – EKKI nudda stungustaðinn. Settu plástur á stungustað ef þörf er á.

Skref 10 – Förgun penna og nálarloks

Setjið pennann og nálarlokið í nálabox eftir notkun.

Fáðu leiðbeiningar hjá heilbrigðisstarfsmanni hvernig skal farga nálaboxum.

- EKKI nota sama pennann aftur
- EKKI setja nálarlokið aftur á pennann.
- EKKI fleygja nálaboxinu með venjulegum heimilisúrgangi.
- EKKI setja nálaboxið í endurvinnslu.
- Geymið ílátíð alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

