VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Humira 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver 0,2 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu inniheldur 20 mg af adalimumabi.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Humira er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Humira 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). Humira hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Festumeinstengd liðagigt

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

Skellusóri hjá börnum

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

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

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

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

Skammtar

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Humira skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt

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

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

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

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

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Humira 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

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

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

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3. Humira 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 Humira skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 5. Humira 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 Humira 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 Humira hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun Humira 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).

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

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

Humira 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-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 Humira. 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 Humira 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 Humira áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

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

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 Humira. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Humira 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 Humira (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 Humira er hafin

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Humira 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 Humira. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafi aftur fengið berkla meðan á meðferð með Humira 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 Humira.

Aðrar tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá Humira. 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 Humira skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

<u>Endurvirkjun lifrarbólgu B</u>

Endurvirkjun lifrarbólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá TNF-blokka, þ.m.t. Humira sem eru langvinnir berar veirunnar (þ.e. jákvæð prófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)).

Sum tilvik hafa verið banvæn. Áður en meðferð með Humira hefst á að prófa sjúklinga með tilliti til HBV sýkingar. Fyrir sjúklinga sem greinast jákvæðir fyrir lifrarbólgu B er mælt með því að leita ráðlegginga læknis sem er sérfræðingur í meðhöndlun lifrarbólgu B.

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

Taugakerfi

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

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst ≤ 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 adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígan 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 Humira. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Humira (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 Humira hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með Humira hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Bólusetningar

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

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

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

Sjálfsofnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

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 Humira valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með Humira 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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

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

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Forklíniskar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu Humira 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 Humira. TNF-hemlar eins og Humira 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 lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun Humira.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 6
Aukaverkanir

Líffæri	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og *mycobacterium avium* complex sýking), bakteríusýkingar augnsýkingar, sarpbólga[1)]
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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)], Kaposi-sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	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

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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,
	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

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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	Lifrarbólga endurvirkjun lifrarbólgu B[1)] sjálfsnæmislifrarbólga[1)]
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarbilun[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 (palmoplantar 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	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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. roðaþot 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
	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 langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1-2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Humira, 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 Humira og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota Humira eftir að sýkingin gekk til baka.

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

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

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

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á Humira hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Humira 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 Humira hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 0,9% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs rannsókn á Humira hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem mat verkun og öryggi á tvöföldum viðhaldsskammti ákvörðuðum eftir þyngd í kjölfar upphafsmeðferðar eftir þyngd sem staðið hafði í allt að 52 vikur. Aukning 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 Humira 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 Humira og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í samanburðarrannsóknum á Humira (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 Humira og sjúklingum í samanburðarhópi tilgreint í sömu röð, aukning ALAT ≥3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,4% sjúklinga á Humira og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

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

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 þar sem IC_{50} er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

Fullorðnir með iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var Humira rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi Humira 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 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 Humira 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 Humira 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 Humira á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af Humira 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 Humira/metotrexat 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 Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku/ásamt metotrexati, Humira 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 Humira var gefið aðra hvora viku í allt að 10 ár.

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

ACR svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Humira 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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Lyfleysa n=110	Humira[b] n=113	Lyfleysa/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,6%	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 Humira gefið aðra hverja viku.
[c] MTX = metotrexat.
** p<0,01, Humira samanborið við lyfleysu.

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Humira 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og Humira eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 8).

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

Svörun	Metotrexat n=257	Humira n=274	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með Humira 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 Humira/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 Humira eitt sér. Samsett Humira/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og Humira 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 Humira eitt og sér eða Humira/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja

viku metnir með myndgreiningu. Hjá 40 þessara sjúklinga var ekki um versnun vefjaskemmda að ræða, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni.

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

	Lyfleysa/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX-Humira/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 Humira.
[c]Á grundvelli raðgreiningar.
[d]Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	Metotrexat n=257 (95% öryggisbil)	Humira n=274 (95% öryggisbil)	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi.

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu Humira/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 Humira 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, Humira eitt og sér og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér eða Humira 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 Humira var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinga sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun Humira 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 sórarannókn 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

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

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

	Lyfleysa N=398 n (%)	**Humira 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, Humira samanborið við lyfleysu		

Tafla 12
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	**Metotrexat N=110 n (%)**	**Humira 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/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p<0,001 Humira samanborið við lyfleysu [b] p<0,001 Humira samanborið við metotrexat [c] p<0,01 Humira samanborið við lyfleysu [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humira í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira til samanburðar við lyfleysu hjá 217 fullorðnum sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af Humira 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 Humira 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). Humira sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA≥10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og ≥5%) (40% sjúklinga).

Tafla 13
Sórarannsókn IV 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	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Humira 40 mg aðra hverja viku N=80
≥ 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, Humira samanborið við lyfleysu					

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

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Öryggi og verkun Humira 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, Humira 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 Humira 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

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

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

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

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			**CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab**	
	Lyfleysa N=74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Lyfleysa N=166**	**Humira 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 Humira samanborið við lyfleysu
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

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

	Lyfleysa	**Humira 40 mg aðra hverja viku**	**Humira 40 mg vikulega**
Vika 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 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 sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 daga[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ fyrir Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
** $p < 0,02$ fyrir Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
[a] Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar

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

Klínísk svörun

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndi tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Humira miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 16). Í báðum rannsóknunum komu áhrif Humira á tíðni meðferðarbrests snemma fram og voru viðvarandi, miðað við lyfleysu (sjá mynd 2).

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]**	**95% CI 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

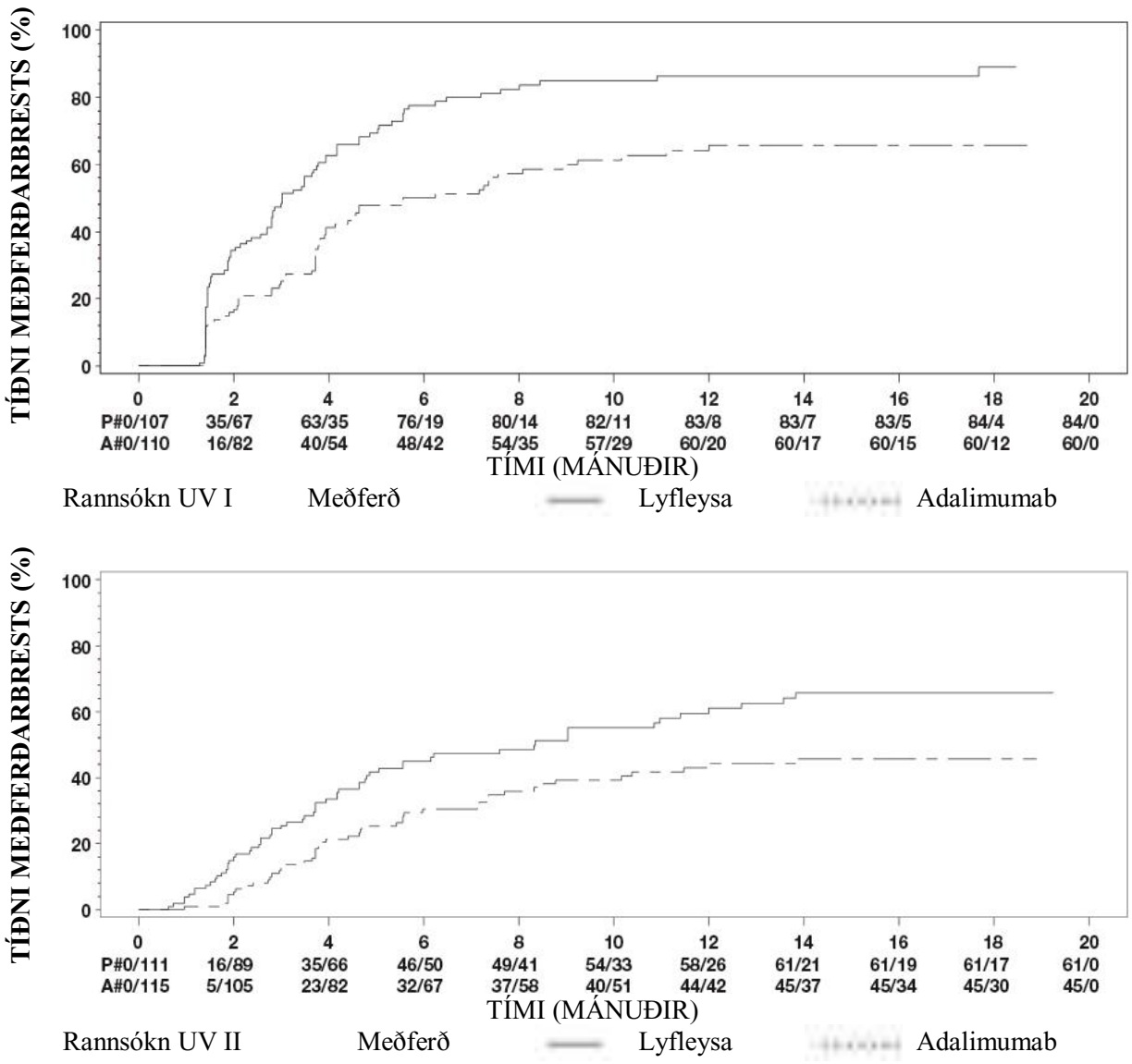
Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða í eða eftir viku 2 (rannsókn UV II) var talið sem tilvik. Þeir sem duttu úr rannsókninni af öðrum ástæðum en vegna meðferðarbrests voru ekki lengur taldir með.

[a] Áhættuhlutfall fyrir adalimumabs 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# = HUMIRA (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 ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78.

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 Humira 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 Humira 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.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 15,8% sjúklinga (27/171) sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 25,6% (22/86) samanborið við 5,9% (5/85) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat. Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og eru <15 kg að þyngd, sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 7% sjúklinga (1/15) og þessi eini sjúklingur fékk metotrexat samhliða.

Hjá sjúklingum með festumeinstengda liðagigt sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 10,9% (5/46) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 13,6% (3/22) samanborið við 8,3% (2/24) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat.

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í iktsýkirannsóknum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá börnum með sóra greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5/38 sjúklingum (13%) sem fengu meðferð eingöngu með 0,8 mg/kg af adalimumabi.

Í fullorðnum sórasjúklingum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 77/920 sjúklingum (8,4%) sem fengu meðferð eingöngu með adalimumabi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra á langtíma einlyfjameðferð með adalimumabi, sem tóku þátt í rannsókn á stöðvun meðferðar og endurmeðferð, var hlutfall mótefna gegn adalimumabi eftir endurmeðferð (11 af 482 þátttakendum, 2,3%) svipað því hlutfalli sem sást áður en meðferð var stöðvuð (11 af 590 þátttakendum, 1,9%).

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virkan Crohn sjúkdóm er hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3,3%.

Hjá sjúklingum með Crohns greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 7/269 sjúklingum (2,6%).

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 4,8% (12/249) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi.

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 Humira 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 Humira var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg Humira 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 Humira 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥ 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	Humira/metotrexat (n = 38)	Lyfleysa/metotrexat (n = 37)	Humira (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 Humira 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 Humira og metotrexati samhliða samanborið við Humira eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun Humira 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 Humira var metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 - <4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu <15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA).Sjúklingarnir fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs af Humira, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

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

Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun Humira 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/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12.viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

Tafla 19: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur

	Metotrexat N=37	Humira 0,8mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75[a]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark[b]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat [b] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat		

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

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 21
CD rannsókn hjá börnum
PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

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

Tafla 22 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða 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 hætt[2]	**N=60**	**N=57**	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla[3]	**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 hófs

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

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

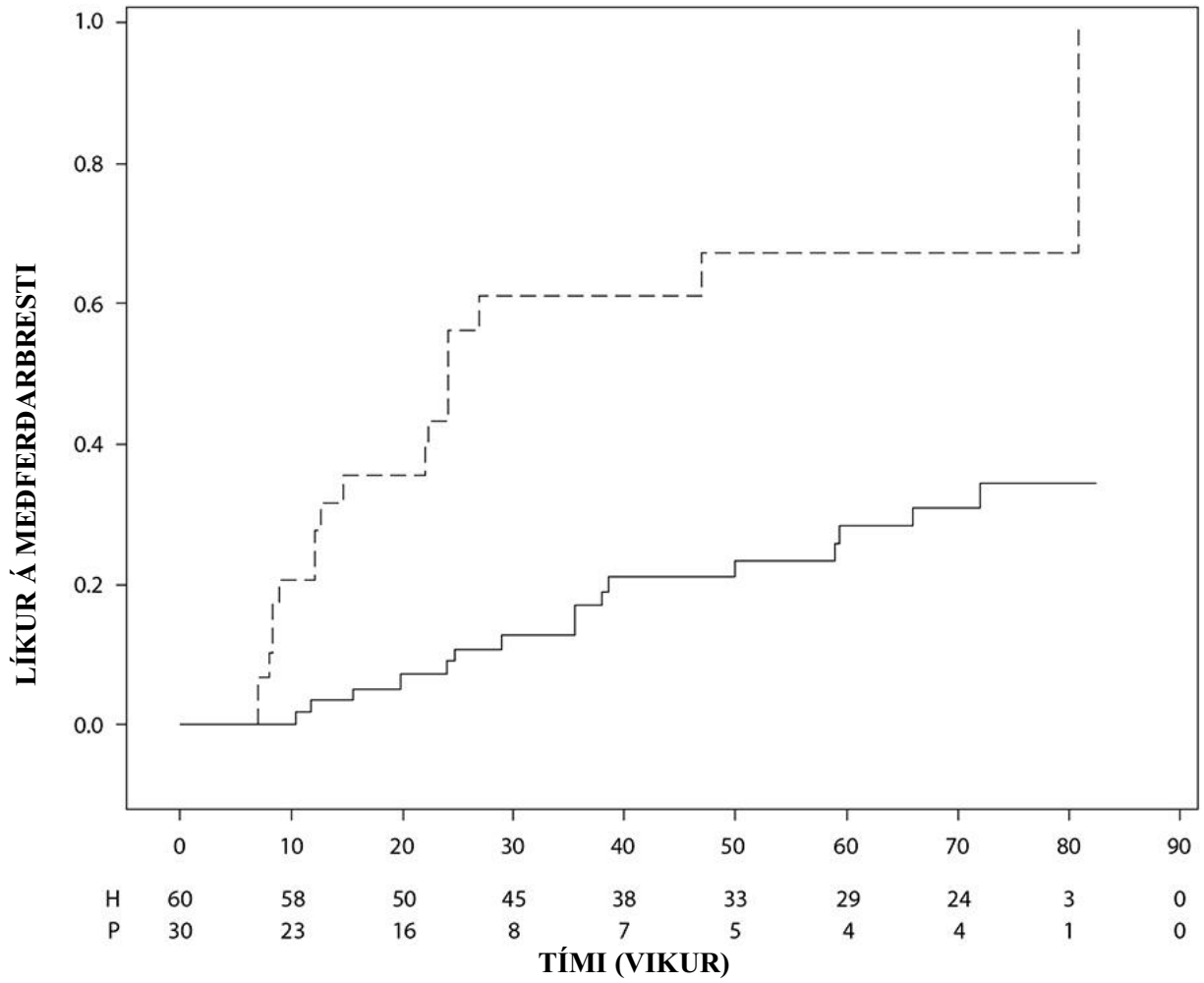
Öryggi og verkun Humira var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar 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.

<u>*Klínísk svörun*</u>

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

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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Eftir gjöf á 24 mg/m^2 (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/m^2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m^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 ± 6.6 µg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11,8 ± 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 (±SD) adalimumabs u.þ.b. 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% frávikshlutfall [CV]).

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur 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 (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7±6,6 µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6,1 µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

Útsetning fyrir adalimumabi 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 plasmaþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmaþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Samband útsetningar og svörunar, 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).

Fullorðnir

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (V_{ss}) frá 5 til 6 lítrum og 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.

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 sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur Humira 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. Humira 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með Humira 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 Humira 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Hjá sjúklingum með æðahjúpsbólgu, leiddir 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.

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

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum 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 Humira hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 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 Humira áfyllta sprautu má geyma við hitastig upp að hámarki 25°C í allt að 14 daga. Sprautuna verður að verja gegn ljósi og farga ef hún er ekki notuð innan 14 daga tímabilsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Pakkning með:
- 2 áfylltum sprautum (0,2 ml af sæfðri lausn) hvor með 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/022

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 8. september 2003
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. september 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg/0,8 ml stungulyf,lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Humira er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Humira 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). Humira hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Festumeinstengd liðagigt

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

Skellusóri hjá börnum

Humira 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

Humira 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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Humira 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

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

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

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

Skammtar

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Humira skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt

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

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

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

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

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Humira 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

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

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

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3. Humira 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 Humira skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

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

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

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

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

Ef rjúfa þarf meðferð Humira, 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára við þessari ábendingu.

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Tafla 5: Humira 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 Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 6. Humira 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 Humira 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 Humira hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun Humira 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).

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

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

Humira 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-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 Humira. 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 Humira 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 Humira áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

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

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 Humira. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Humira 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 Humira (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 Humira er hafin

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Humira 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 Humira. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafi aftur fengið berkla meðan á meðferð með Humira 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 Humira.

Aðrar tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá Humira. 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 Humira skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

Endurvirkjun lifrarbólgu B

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

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

Taugakerfi

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

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst ≤ 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 adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígan 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 Humira. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Humira (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 Humira hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með Humira hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Bólusetningar

Svipuð mótefnasvörun við venjulegu 23-gildu bóluefni gegn pneumococcum og við þrígildu veiru-bóluefni gegn inflúensu sást í rannsókn hjá 226 fullorðnum sjúklingum með iktsýki, sem fengu

meðferð með adalimumabi eða lyfleysu. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um smit af völdum lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem nota Humira.

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

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

Sjálfsofnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

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 Humira valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

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

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Forklíniskar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu Humira 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 Humira. TNF-hemlar eins og Humira 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 lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a.hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun Humira.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 7
Aukaverkanir

Líffæri	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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)], Kaposi-sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki[1)], æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi[1)]
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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,
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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	Lifrarbólga endurvirkjun lifrarbólgu B[1)] sjálfsnæmislifrarbólga[1)]
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarbilun[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 (palmoplantar pustular psoriasis))[1)], ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlos[1)], kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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	Stoðkerfisverkir
	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. roðaþot 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
	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 langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1-2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Humira, 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 Humira og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota Humira eftir að sýkingin gekk til baka.

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

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

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

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

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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu lupus-nýrnabólgu vegna rauðra úlfaeða einkenni frá miðtaugakerfi.

Lifur og gall

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Humira 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 Humira hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 0,9% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs rannsókn á Humira hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem mat verkun og öryggi á tvöföldum viðhaldsskammti ákvörðuðum eftir þyngd í kjölfar upphafsmeðferðar eftir þyngd sem staðið hafði í

allt að 52 vikur. Aukning 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 Humira 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 Humira og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í samanburðarrannsóknum á Humira (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 Humira og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í samanburðarrannsóknum á Humira (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 Humira og sjúklingum í samanburðarhópi tilgreint í sömu röð, aukning ALAT ≥3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,4% sjúklinga á Humira og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 þar sem IC_{50} er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

Fullorðnir með iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var Humira rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi Humira 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 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 Humira 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 Humira 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 Humira á viku í 52 vikur.

Þriðji hópurinn fékk 40 mg af Humira 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 Humira/metotrexat 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 Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku/ásamt metotrexati, Humira 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 Humira var gefið aðra hvora viku í allt að 10 ár.

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

ACR svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Humira 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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Lyfleysa n=110	Humira[b] n=113	Lyfleysa/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,6%	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 Humira gefið aðra hverja viku.
[c] MTX = metotrexat.
** p<0,01, Humira samanborið við lyfleysu.

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat læknis og sjúklings á virkni sjúkdómsins og verkjum, fötlunarstuðull (disability index, HAQ) og CPR

(mg/dl) gildi) betri í 24. eða 26. viku samanborið við lyfleysu. Í RA rannsókn III hélst bati áfram út viku 52.

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Humira 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og Humira eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

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

Svörun	Metotrexat n=257	Humira n=274	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með Humira 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 Humira/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 Humira eitt sér. Samsett Humira/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og Humira 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 Humira eitt og sér eða Humira/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX-Humira/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 Humira.
[c]Á grundvelli raðgreiningar.
[d]Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	Metotrexat n=257 (95% öryggisbil)	Humira n=274 (95% öryggisbil)	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi.

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu Humira/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 Humira 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, Humira eitt og sér og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér eða Humira 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 Humira var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinga sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun Humira 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 sórarannókn 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 (%)	**Humira 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, Humira samanborið við lyfleysu		

Tafla 13
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	**Metotrexat N=110 n (%)**	**Humira 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/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p<0,001 Humira samanborið við lyfleysu [b] p<0,001 Humira samanborið við metotrexat [c] p<0,01 Humira samanborið við lyfleysu [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humira í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira til samanburðar við lyfleysu hjá 217 fullorðnum sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af Humira 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 Humira 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). Humira sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA≥10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og ≥5%) (40% sjúklinga).

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

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Humira 40 mg aðra hverja viku N=80
≥ 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, Humira samanborið við lyfleysu					

Sjúklingar sem fengu meðferð með Humira 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 Humira var metið í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þoldu ekki, máttu ekki fá eða fengu ekki fullnægjandi svörun við að minnsta kosti 3 mánaða reynslutíma með altækri sýklalyfjameðferð. Sjúklingarnir í HS-I og HS-II höfðu sjúkdóm af Hurley stigum II eða 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta

B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sótthreinsandi lausn daglega.

Klínísk svörun

Fækkun meinsemda með bólgu og vörn gegn versnun graftarkýla og fistla sem láku 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 Humira 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 Humira 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	**Humira 40 mg vikulega**	**Lyfleysa**	**Humira 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%) ***

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

[d] Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.

[a] 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 Humira 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 Humira, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við Humira 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með Humira 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 vikulegu Humira í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N=73	**Humira 40 mg aðra hverja viku N=70**	**Humira 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 Humira 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 Humira vikulega var 68,3% í viku 48 og 65,1% í viku 96. Við lengri meðferð með Humira 40 mg vikulega í 96 vikur kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi.

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

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Öryggi og verkun Humira 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, Humira 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 Humira 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

Í CD rannsókn III (CHARM) var lagt mat á hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð. Í CD rannsókn III fengu 854 sjúklingar 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2, án blindunar. Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og

sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

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

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

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			**CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab**	
	Lyfleysa N=74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Lyfleysa N=166**	**Humira 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 Humira samanborið við lyfleysu
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

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

	Lyfleysa	Humira 40 mg aðra hverja viku	Humira 40 mg vikulega
Vika 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 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 sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 daga[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ fyrir Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
** $p < 0,02$ fyrir Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
[a] Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar

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

Klínísk svörun

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndi tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Humira miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 19). Í báðum rannsóknunum komu áhrif Humira 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]**	**95% CI 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

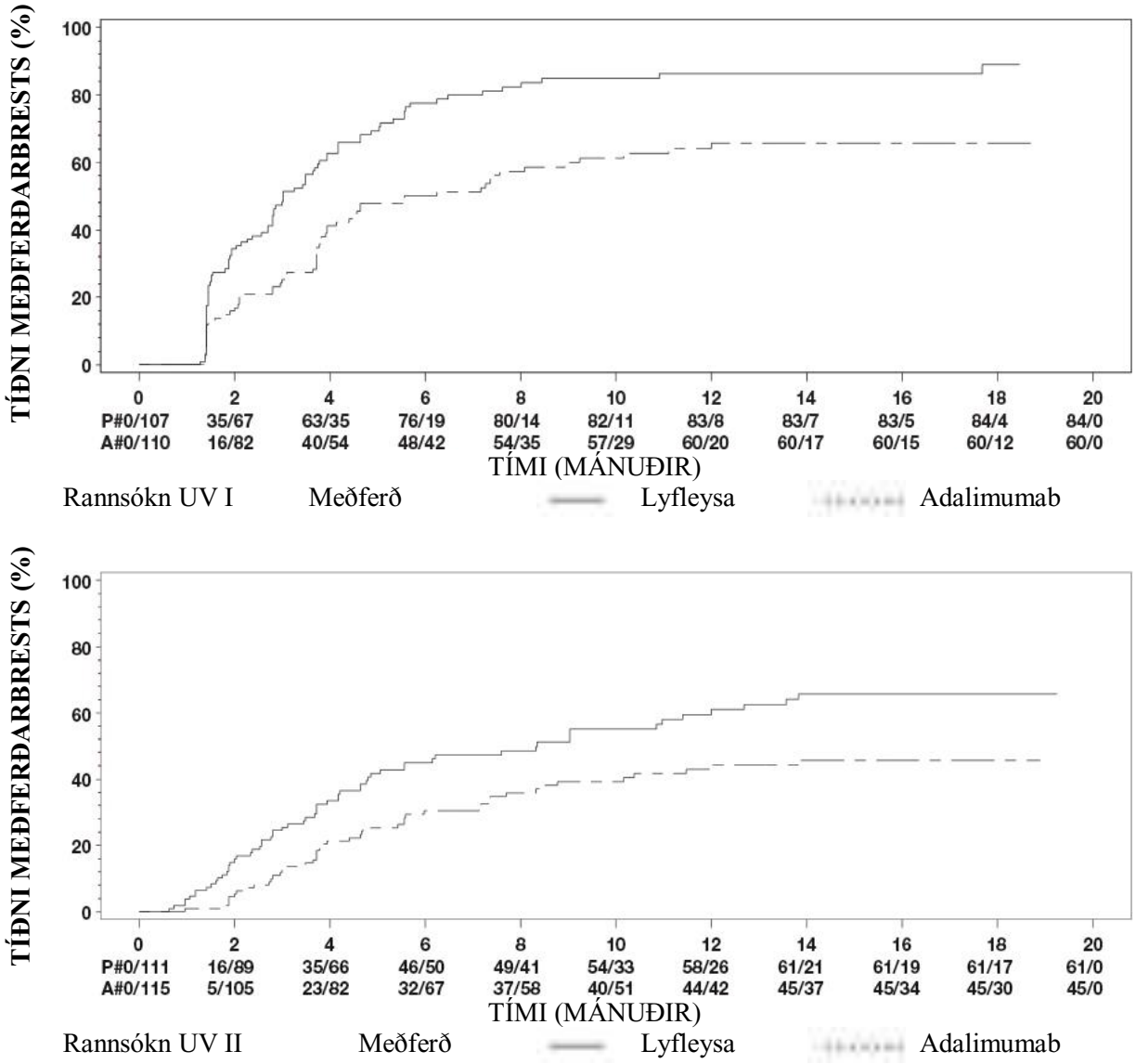
Athugið: Meðferðarbrestur í eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða í eða eftir viku 2 (rannsókn UV II) var talið sem tilvik. Þeir sem duttu úr rannsókninni af öðrum ástæðum en vegna meðferðarbrests voru ekki lengur taldir með.

[a] Áhættuhlutfall fyrir adalimumabs 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# = HUMIRA (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 ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. 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 Humira 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 Humira 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.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 15,8% sjúklinga (27/171) sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 25,6% (22/86) samanborið við 5,9% (5/85) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat. Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og eru <15 kg að þyngd, sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 7% sjúklinga (1/15) og þessi eini sjúklingur fékk metotrexat samhliða.

Hjá sjúklingum með festumeinstengda liðagigt sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 10,9% (5/46) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 13,6% (3/22) samanborið við 8,3% (2/24) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat.

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í iktsýkirannsóknum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá börnum með sóra greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5/38 sjúklingum (13%) sem fengu meðferð eingöngu með 0,8 mg/kg af adalimumabi.

Í fullorðnum sórasjúklingum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 77/920 sjúklingum (8,4%) sem fengu meðferð eingöngu með adalimumabi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra á langtíma einlyfjameðferð með adalimumabi, sem tóku þátt í rannsókn á stöðvun meðferðar og endurmeðferð, var hlutfall mótefna gegn adalimumabi eftir endurmeðferð (11 af 482 þátttakendum, 2,3%) svipað því hlutfalli sem sást áður en meðferð var stöðvuð (11 af 590 þátttakendum, 1,9%).

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virkan Crohn sjúkdóm er hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3,3%.

Hjá fullorðnum sjúklingum með Crohns greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 7/269 sjúklingum (2,6%).

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 4,8% (12/249) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virka sáraristilbólgu var hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3%.

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 Humira 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 Humira var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg Humira 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 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 Humira 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥ 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 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	Humira/metotrexat (n = 38)	Lyfleysa/metotrexat (n = 37)	Humira (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 Humira 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 Humira og metotrexati samhliða samanborið við Humira eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun Humira 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 Humira var metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 - <4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu <15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA).Sjúklingarnir fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs af Humira, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

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

Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun Humira 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/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12.viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í Humira 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 Humira hópnum sem héldu áfram þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klíníska 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 Humira 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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

Tafla 22: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur

	Metotrexat N=37	Humira 0,8mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75[a]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark[b]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat [b] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat		

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

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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

Tafla 24
CD rannsókn hjá börnum
PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

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

Tafla 25 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða 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 hætt[2]	**N=60**	**N=57**	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52,	40,0%	23,8%	0,303

[1] p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.
[2] Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.
[3] skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst

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

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Öryggi og verkun Humira 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 Humira, 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 Humira með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum

til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með Humira 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 klíníska 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 aðalendapunktar 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 klíníska svörun samkvæmt PMS í viku 8.

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

Tafla 26: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

	Humira[a] Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1 N=30	**Humira**[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]Humira 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]Humira 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 Humira 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 ≥ 30% frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (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 Humira í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtunum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg) (tafla 27).

Tafla 27: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Humira[a] Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	**Humira**[b] Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klíníst 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%)
Klíníst 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] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku [b] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku [c]Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi Aths: 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 könnunarendapunktar verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klíníst sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 28).

Tafla 28: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI

	Vika 8	
	Humira[a] **Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1** N=30	**Humira**[b,c] **Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1** N=47
Klíníst 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	
	Humira[d] **Að hámarki 40 mg aðra hverja viku** N=31	**Humira**[e] **Að hámarki 40 mg í hverri viku** N=31
Klíníst sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8		
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a]Humira 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]Humira 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 Humira 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]Humira 0,6 mg/kg (að hámarki40 mg) aðra hverja viku [e] Humira 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 Humira og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33%) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

Lífsgæði

Hjá hópunum sem fengu meðferð með Humira 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 Humira 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.

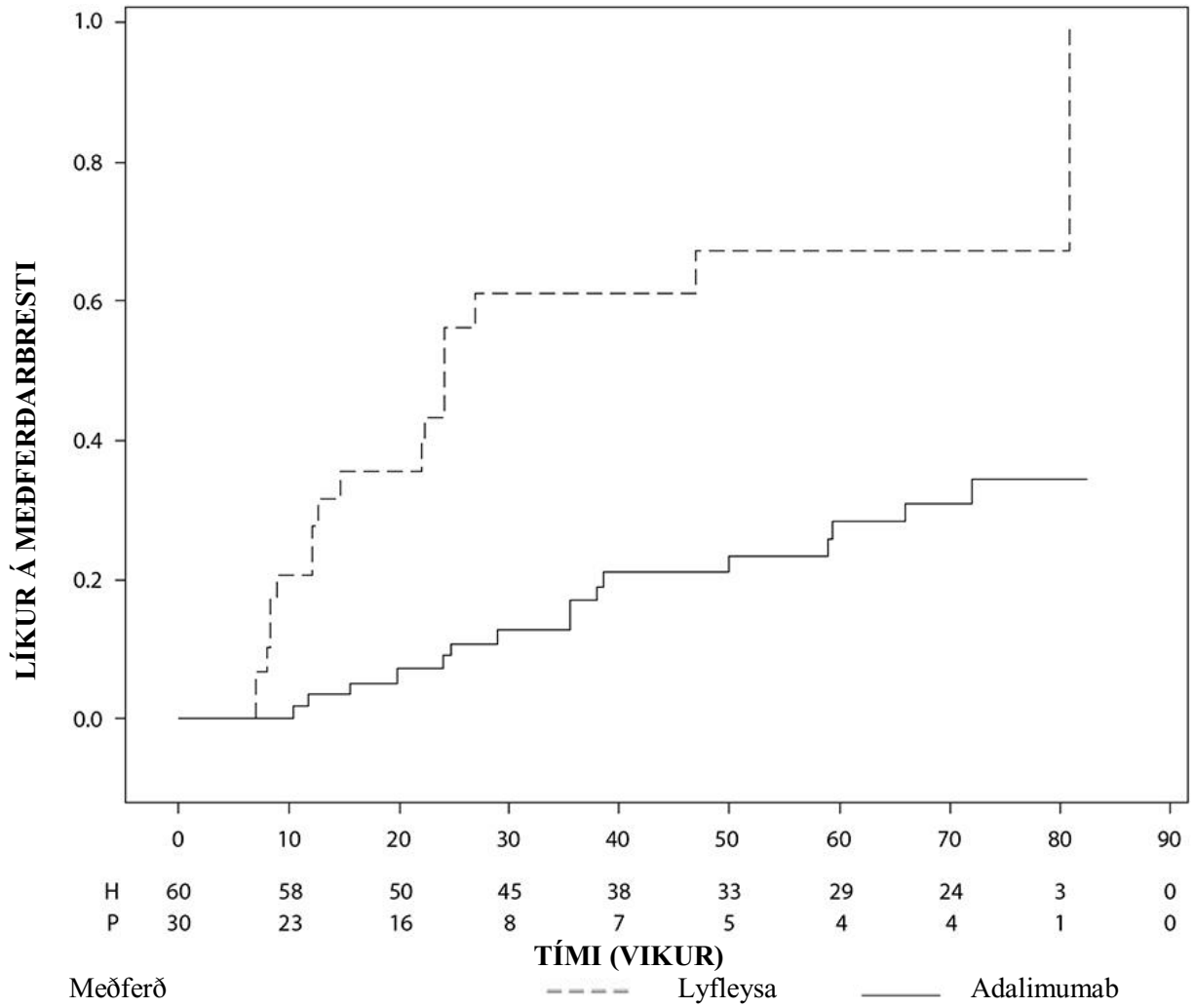
Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests var versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja ekki leyfð og ekki leyfilegt að fresta meðferð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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Eftir gjöf á 24 mg/m^2 (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/m^2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m^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 ± 6,6 µg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11.8 ± 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 (±SD) adalimumabs u.þ.b. 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% frávikshlutfall [CV]).

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

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur 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 (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7±6,6 µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6,1 µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

Útsetning fyrir adalimumabi 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 plasmaþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmaþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Samband útsetningar og svörunar, 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).

Fullorðnir

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (V_{ss}) frá 5 til 6 lítrum og 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.

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 Humira í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 framyfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg adalimumab vikulega stóð.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur Humira 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. Humira 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með Humira 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 Humira 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±3,28 µg/ml í viku 52. Hjá sjúklingum sem fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku var lággildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali (±staðalfrávik) 15,7±5,60 µg/ml í viku 52.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu, 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.

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

Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum 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 Humira hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat
Tvínatríumfosfattvíhýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbat 80
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Ein pakkning með tveimur öskjum sem hvor inniheldur:
1 hettuglas (0,8 ml af sæfðri lausn), 1 tóm, sæfð sprauta til inndælingar, 1 nál,1 millistykki fyrir hettuglas og 2 sprittþurrkur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 8. september 2003
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. september 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Humira ásamt metotrexati er ætlað til:

- meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum, þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, að metotrexati meðtöldu, hefur reynst ófullnægjandi.
- meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metotrexati.

Nota má Humira 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 Humira hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum, samkvæmt röntgenmyndum og bætir starfsvirkni (physical function), þegar það er notað með metotrexati.

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Humira er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Humira 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). Humira hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Festumeinstengd liðagigt

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

Áslægur hryggbólgusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt

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

Áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

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

Sóraliðbólga

Humira er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi. Í ljós hefur komið að Humira 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

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

Skellusóri hjá börnum

Humira 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

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

Crohns sjúkdómur

Humira 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 ef frábending er fyrir slíkri meðferð.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Sáraristilbólga

Humira 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

Humira 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)

Humira 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

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

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

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Humira 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 Humira.

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

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

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

Skammtahlé

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

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

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

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

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

Sóri

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira 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.

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að

sjúklingurinn noti útvortis sótthreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Humira 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 Humira 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).

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

Crohns sjúkdómur

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

Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með inndælingu undir húð. Hafi sjúklingur hætt meðferð með Humira og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Humira að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Humira 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 áfram-haldandi viðhaldsmeðferð út viku 12. Íhuga skal vandlega hvort halda eigi meðferð áfram, hafi sjúklingur ekki svarað meðferð að þeim tíma liðnum.

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

Sáraristilbólga

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Humira 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 Humira meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

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

Æðahjúpsbólga

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

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

Humira er 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

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Humira skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt

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

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

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

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

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Humira 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

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

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

Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgusjúkdómur þ.m.t. hryggikt

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

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3. Humira 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 Humira skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

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

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

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

Ef rjúfa þarf meðferð Humira, 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára við þessari ábendingu.

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Tafla 5: Humira 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 Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 6. Humira 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 Humira 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 Humira hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun Humira 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).

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

Lyfjagjöf

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

Humira 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-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 Humira. 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 Humira 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 Humira áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

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

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 Humira. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Humira 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 Humira (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 Humira er hafin

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Humira 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 Humira. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafi aftur fengið berkla meðan á meðferð með Humira 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 Humira.

Aðrar tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá Humira. 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 Humira skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

Endurvirkjun lifrarbólgu B

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

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

Taugakerfi

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

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst ≤ 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 adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu af samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og Humira. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Humira (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 Humira hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með Humira hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Bólusetningar

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

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

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

Sjálfsofnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

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 Humira valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

Í framskyggnri þýðisskráningu voru skráðar 257 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með adalimumabi á fyrsta þriðjungi meðgöngu að minnsta kosti og 120 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð með adalimumabi. Aðalendapunkturinn var algengi meiriháttar fæðingargalla við fæðingu. Tíðni meðgangna sem lauk með fæðingu a.m.k. eins lifandi

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

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

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Forklíniskar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu Humira 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 Humira. TNF-hemlar eins og Humira 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 lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun Humira.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 7
Aukaverkanir

Líffæri	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og *mycobacterium avium* complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, 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], Kaposi-sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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 völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep[1)], hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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	Lifrarbólga endurvirkjun lifrarbólgu B[1)] sjálfsnæmislifrarbólga[1)]
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarbilun[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 (palmoplantar 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	Stoðkerfisverkir
	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. roðaþot á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti[1)]
	Sjaldgæfar	Bólga

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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.
	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 langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1-2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Humira, 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 Humira og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota Humira eftir að sýkingin gekk til baka.

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

Í samanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum á Humira hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidiodomyces,

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

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

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á Humira hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu

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

Lifur og gall

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Humira 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 Humira hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 0,9% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í samanburðarrannsóknum á Humira (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 Humira og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á

lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 þar sem IC_{50} er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

Iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var Humira rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af Humira 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 Humira/MXT aðra hverja viku í allt að 10 ár.

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

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

ACR svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með Humira 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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Lyfleysa n=110	Humira[b] n=113	Lyfleysa/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,6%	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 Humira gefið aðra hverja viku.
[c] MTX = metotrexat.
** p<0,01, Humira samanborið við lyfleysu.

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem valdir voru með slembivali á meðferð með Humira 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og Humira eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

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

Svörun	Metotrexat n=257	Humira n=274	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með Humira 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 Humira/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 Humira eitt sér. Samsett Humira/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og Humira 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 Humira eitt og sér eða Humira/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX-Humira/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 Humira.
[c]Á grundvelli raðgreiningar.
[d]Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	Metotrexat n=257 (95% öryggisbil)	Humira n=274 (95% öryggisbil)	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi.

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu Humira/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 Humira 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, Humira eitt og sér og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér eða Humira einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

Áslægur hryggbólgusjúkdómur

Hryggikt

Lagt var mat á Humira 40 mg aðra hverja viku hjá 393 sjúklingum í tveimur slembuðum, 24 vikna tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá sjúklingum með virka hryggikt (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,3 hjá öllum hópum) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel. Sjötíu og níu (20,1%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 37 (9,4%) sjúklingar fengu meðferð með sykursterum. Á eftir blindaða tímabilinu kom opið tímabil þar sem sjúklingar fengu Humira 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 Humira, 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**	**Humira 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 Humira við lyfleysu í vikum 2, 12 og 24.
[a] Mat á hryggikt.
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Humira kom fram marktækt meiri bati í viku 12, sem hélst út viku 24, bæði hvað varðar SF36 og ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Svipuð tilhneiging (ekki alltaf tölfræðilega marktæk) sást í minni AS rannsókninni II, sem var slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 82 sjúklingar með virka hryggikt.

Áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

Öryggi og verkun Humira var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu (nr-axSpA). Í rannsókn nr-axSpA I voru sjúklingar með virkan nr-axSpA metnir. Rannsókn nr-axSpA II var rannsókn þar sem meðferð var síðan hætt (withdrawal study) hjá sjúklingum með virkan nr-axSpA sem náðu sjúkdómshléi í opinni meðferð með Humira.

Rannsókn nr-axSpA I

Í rannsókn nr-axSpA I var lagt mat á Humira 40 mg aðra hverja viku hjá 185 sjúklingum í slembaðri, 12 vikna tvíblindri, samanburðarannsókn með lyfleysu, hjá sjúklingum með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,4 hjá sjúklingum sem fengu Humira og 6,5 hjá þeim sem fengu lyfleysu), sem höfðu ekki svarað nægilega vel eða þolað ≥ 1 bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða þegar frábending var fyrir notkun bólgueyðandi gigtarlyfja.

Þrjátíu og þrír (18%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 146 (79%) sjúklingar voru á bólgueyðandi gigtarlyfi við upphaf rannsóknarinnar. Í kjölfar tvíblinda

tímabilsins var opið tímabil, þar sem sjúklingar fengu Humira 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 Humira samanborið við lyfleysu (tafla 13).

Tafla 13
Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I

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

[a] Assessments in SpondyloArthritis international Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] meðaltalsbreyting frá upphafsgildi
[e] n=91 lyfleysa og n=87 Humira
[f] high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)
[g] n=73 lyfleysa og n=70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 lyfleysa og Humira
[j] n=82 lyfleysa og n=85 Humira
***, **, * Tölfræðilega marktækt við p < 0,001, < 0,01 og < 0,05 fyrir allan samanburð á Humira og lyfleysu.

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

Hömlun bólgu

Marktækur bati á einkennum bólgu hélst hjá sjúklingum á meðferð með Humira 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

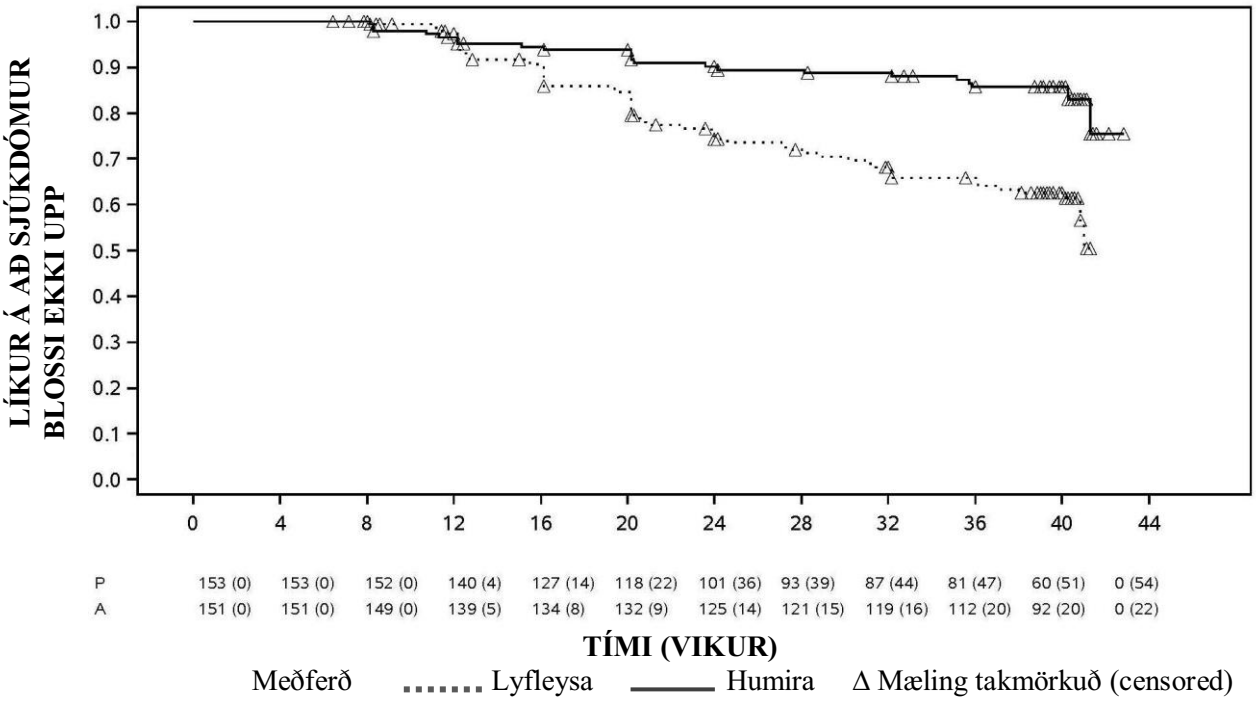
Rannsókn nr-axSpA II

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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 ≥ 2,1 við tvær heimsóknir í röð með fjögurra vikna millibili. Hjá hlutfallslega fleiri sjúklingum á Humira 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 = HUMIRA (fjöldi í hættu (sjúkdómur blossar upp).

Af þeim 68 sjúklingum þar sem sjúkómur blossaði og voru í hóp þar sem meðferð var hætt, luku 65 12 vikna björgunarmeðferð með Humira, 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 Humira 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**	**Humira** **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 ≥ 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 Humira og lyfleysu

Sóraliðbólga

Notkun Humira 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 Humira var gefið aðra hverja viku.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir varðandi verkun Humira 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	Humira N=151	Lyfleysa N=49	Humira 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 Humira og lyfleysu
* p<0,05 fyrir allan samanburð milli Humira 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 Humira eða lyfleysu og í viku 48 í opnu rannsókninni þegar allir sjúklingar fengu Humira. 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 Humira hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlima samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal ± staðalfrávik), 0,8 ± 2,5 í hópnum sem fékk lyfleysu (í viku 24) samanborið við 0,0 ± 1,9; ($p<0,001$) í hópnum sem fékk Humira (í viku 48).

Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Humira 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 Humira sýndu tölfræðilega marktæka framför í starfsvirkni metna með HAQ og bætt SF 36 (Short Form Health Survey), miðað við lyfleysu í viku 24. Bætt starfsvirkni hélt áfram meðan á opnu rannsókninni stóð að viku 136.

Sóri

Öryggi og verkun Humira var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun Humira 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 sórarannókn 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

Í sórarannsóknum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 16 og 17).

Tafla 16
Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=398 n (%)	**Humira 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, Humira samanborið við lyfleysu		

Tafla 17
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	**Metotrexat N=110 n (%)**	**Humira 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/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p<0,001 Humira samanborið við lyfleysu [b] p<0,001 Humira samanborið við metotrexat [c] p<0,01 Humira samanborið við lyfleysu [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humira í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af Humira 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 Humira 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). Humira sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA≥10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og ≥5% (40% sjúklinga)).

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

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Humira 40 mg aðra hverja viku N=80
≥ 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, Humira samanborið við lyfleysu					

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Öryggi og verkun Humira var metið í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þoldu ekki, máttu ekki fá eða fengu ekki fullnægjandi svörun við að minnsta kosti 3 mánaða reynslutíma með altækri sýklalyfjameðferð. Sjúklingarnir í HS-I og HS-II höfðu sjúkdóm af Hurley stigum II eða 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sótthreinsandi lausn daglega.

Klínísk svörun

Fækkun meinsemda með bólgu og vörn gegn versnun graftarkýla og fistla sem láku 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 Humira HiSCR borið saman við lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt hærra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS-II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 19). Sjúklingar sem fengu meðferð með Humira 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	**Humira 40 mg vikulega**	**Lyfleysa**	**Humira 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%) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Humira 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 Humira 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 Humira, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við Humira 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með Humira 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 vikulegu Humira í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N=73	**Humira 40 mg aðra hverja viku N=70**	**Humira 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 Humira 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 Humira vikulega var 68,3% í viku 48 og 65,1% í viku 96. Við lengri meðferð með Humira 40 mg vikulega í 96 vikur kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi.

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

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun Humira var metið hjá yfir 1500 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, Humira 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 Humira 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

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

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

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

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			**CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab**	
	Lyfleysa N=74	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Lyfleysa N=166**	**Humira 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 Humira samanborið við lyfleysu
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 22. Niðurstöður hvað

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

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

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

	Lyfleysa	**Humira 40 mg aðra hverja viku**	**Humira 40 mg vikulega**
Vika 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 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 sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 daga[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

** $p < 0,02$ fyrir Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 80 mg í viku 2 eða 80 mg Humira 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 Humira í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg aðra hverja viku eftir það og 246 sjúklingar fengu lyfleysu. Klíniskar 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 Humira 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 Humira og voru í sjúkdómshléi í viku 8 í UC-II rannsókninni voru 21/41 (51%) í sjúkdómshléi í viku 52.

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

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

	Lyfleysa	**Humira 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 daga [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 ≥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 Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
**p<0.001 fyrir Humira 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 TNF-blokkanum infliximab. Verkun adalimumabs hjá þessum sjúklingum var minni samanborið við sjúklingana sem aldrei höfðu áður verið meðhöndlaðir með TNF-blokka. Meðal sjúklinganna sem höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokka, náðist sjúkdómshlé í viku 52 hjá 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 10% sjúklinga sem fengu adalimumab.

Sjúklingar úr rannsóknum UC-I og UC-II fengu val um að halda áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn (UC III). Eftir meðferð í 3 ár með adalimumabi voru 75% (301/402) enn í klínísku sjúkdómshléi samkvæmt Mayo hlutaskori.

Tíðni sjúkrahúsinnlagna

Tíðni sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkrahúsinnlagna var lægri í viku 52 í rannsóknum UC-I og UC-II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er var 0,18 sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,26 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn. Sambærilegar tölur fyrir UC tengdar sjúkrahúsinnlagnir voru 0,12 sjúkrahúsinnlagnir á hvert sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,22 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

Lífsgæði

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

Æðahjúpsbólga

Öryggi og verkun Humira 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 Humira sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliða stöðugir skammtar af einu ónæmistemprandi lyfi sem ekki var líffræðilegt voru leyfðir.

Rannsóknin UV I lagði mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (10 til 60 mg/dag af prednisón til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt 60 mg/dag af prednisón við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með áætlun um lækkun skammta smám saman sem skylt var að fara eftir og meðferð barkstera að fullu hætt við viku 15.

Rannsóknin UV II lagði mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langvarandi meðferð með barksterum (10 til 35 mg/dag af prednisón til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og meðferð með barksterum að fullu hætt við viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var „tíminn til meðferðarbrests“. Skilgreining á meðferðarbresti var samsett niðurstaða úr nokkrum hlutum, byggð á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdir 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 Humira.

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með Humira samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 24). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif Humira á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 2).

Tafla 24
Tími til meðferðarbrests í rannsóknum UV I og UV II

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

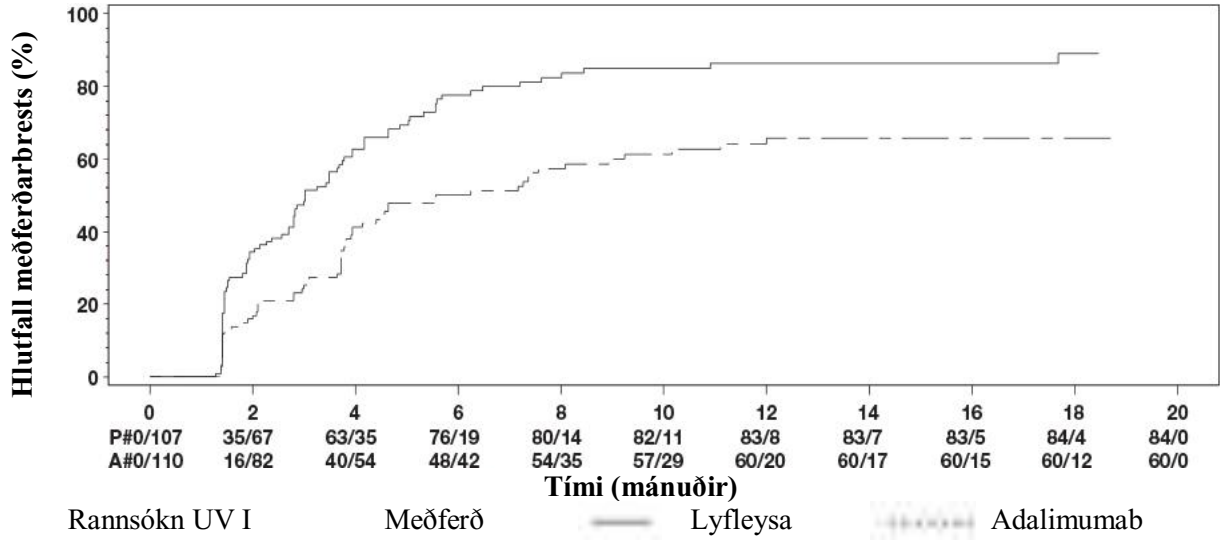
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

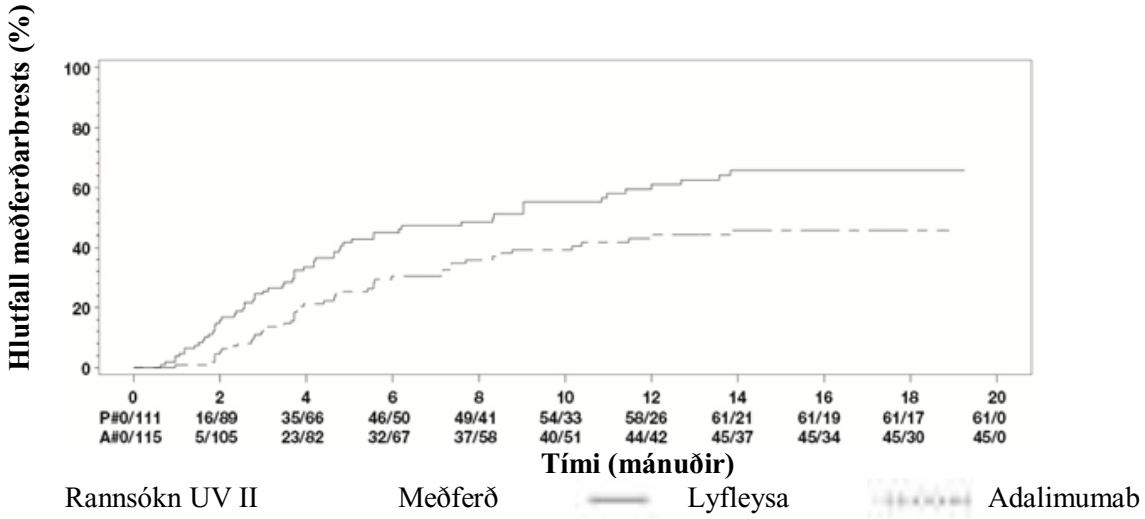
[a] Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

[b] Tvíhliða *P* gildi úr log rank prófi.

[c] NE = ekki metanlegt. Færri en helmingur sjúklinga í hættu fengu tilvik.

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





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

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

Af þeim 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) 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. 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 Humira 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 Humira 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.

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í iktsýkirannsóknum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1.053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða

meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 15,8% sjúklinga (27/121) sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 25,6% (22/86) samanborið við 5,9% (5/85) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat. Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og eru <15 kg að þyngd, sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 7% sjúklinga (1/15) og þessi eini sjúklingur fékk metotrexat samhliða.

Hjá sjúklingum með festumeinstengda liðagigt sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 10,9% (5/46) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 13,6% (3/22) samanborið við 8,3% (2/24) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat.

Hjá sjúklingum með sóraliðbólgu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 38/376 sjúklingum (10%) sem fengu meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 13,5% (24/178 sjúklingar) samanborið við 7% (14 af 198 sjúklingum) þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá sjúklingum með hryggikt greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 17/204 sjúklingum (8,3%) sem fengu meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 16/185 (8,6%) samanborið við 1/19 (5,3%) þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 8/152 sjúklingum (5,3%) sem fengu samfellda meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 7/269 sjúklingum (2,6%) og hjá 19/487 (3,9%) sjúklingum með sáraristilbólgu.

Í fullorðnum sórasjúklingum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 77/920 sjúklingum (8,4%) sem fengu meðferð eingöngu með adalimumabi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra á langtíma einlyfjameðferð með adalimumabi, sem tóku þátt í rannsókn á stöðvun meðferðar og endurmeðferð, var hlutfall mótefna gegn adalimumabi eftir endurmeðferð (11 af 482 þátttakendum, 2,3%) svipað því hlutfalli sem sást áður en meðferð var stöðvuð (11 af 590 þátttakendum, 1,9%).

Hjá börnum með sóra greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5/38 sjúklingum (13%) sem fengu meðferð eingöngu með 0,8 mg/kg af adalimumabi.

Hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega graftarmyndandi svitakirtlabólgu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 10/99 sjúklingum (10,1%) sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virkan Crohn sjúkdóm er hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3,3%.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar, greindust mótefni gegn adalimumabi í 4,8% (12/249) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virka sáraristilbólgu var hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3%.

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 Humira 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 Humira var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg Humira 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 Humira 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥ 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	Humira/metotrexat (n = 38)	Lyfleysa/metotrexat (n = 37)	Humira (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 Humira 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 Humira og metotrexati samhliða samanborið við Humira eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun Humira 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 Humira var metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 - <4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu <15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs af Humira, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

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

Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun Humira 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/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12 viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í Humira hópnum samanborið við 11,6% (50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í Humira hópnum sem hélt áfram í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klíníska 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 Humira var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA ≥ 4 eða > 20% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða > 10% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 eða ≥ 10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

Sjúklingar fengu Humira 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 Humira 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

Tafla 27: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur

	Metotrexat N=37	Humira 0,8mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75[a]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark[b]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat [b] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat		

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

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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

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

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

Tafla 28
Viðhaldsskammtur

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

Verkun

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

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækkun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 29. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 30.

Tafla 29
CD rannsókn hjá börnum
PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

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

Tafla 30 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða 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 hætt[2]	**N=60**	**N=57**	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52,	40,0%	23,8%	0,303

[1] p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.
[2] Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.
[3] skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst

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

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Öryggi og verkun Humira 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 Humira, 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 Humira með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með Humira 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 klíníska 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 aðalendapunktar 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 klíníska svörun samkvæmt PMS í viku 8.
Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir Humira kemur fram í töflu 31.

Tafla 31: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

	Humira[a] **Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1** N=30	**Humira[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]Humira 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]Humira 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 Humira 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 ≥ 30% frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (skilgreindur sem Mayo-speglunaundirrskor ≤ 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 Humira í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtunum 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 32).

Tafla 32: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Humira[a] Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	**Humira**[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] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku [b] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku [c]Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi Aths: 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 könnunarendapunktar 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	
	Humira[a] **Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1** N=30	**Humira**[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	
	Humira[d] **Að hámarki 40 mg aðra hverja viku** N=31	**Humira**[e] **Að hámarki 40 mg í hverri viku** N=31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

svörun samkvæmt PMS í viku 8		
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a]Humira 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]Humira 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 Humira 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]Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku [e] Humira 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 Humira og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33%) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

Lífsgæði

Hjá hópunum sem fengu meðferð með Humira 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 Humira 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.

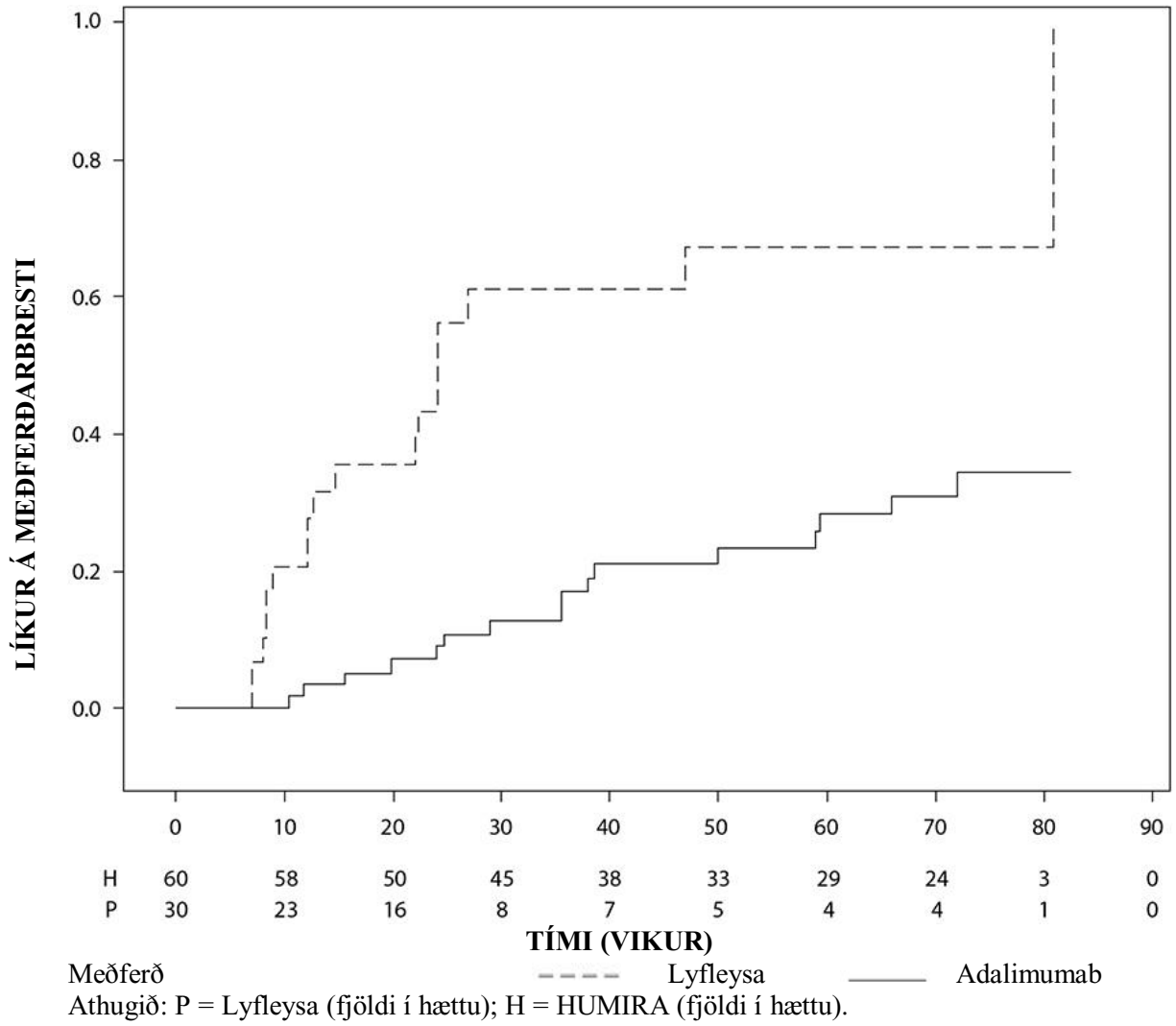
Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests var versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja ekki leyfð og ekki leyfilegt að fresta meðferð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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (V_{ss}) frá 5 til 6 lítrum og 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/m^2 (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/m^2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m^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 ± 6.6 µg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11.8 ± 4.3 µg/ml með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi undir húð aðra hverja viku hjá fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu, var meðallágþéttni (± SD) við jafnvægi í viku 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

Hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af Humira í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 framyfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg 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, sjálfvakin barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun 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 Humira 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. Humira 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með Humira 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 Humira 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 (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var

15,7±6.6 µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6.1 µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu, leiðir 160 mg hleðsluskammtur Humira í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af Humira 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 Humira 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±3,28 µg/ml í viku 52. Hjá sjúklingum sem fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku var lággildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali (±staðalfrávik) 15,7±5,60 µg/ml í viku 52.

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

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.

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

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

Samband útsetningar og svörunar, 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 Humira hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat
Tvínatríumfosfattvíhýdrat
Natríumklóríð
Pólýsorbat 80
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

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

6.5 Gerð íláts og innihald

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

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

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn
Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með nálarvörn til nota á sjúkrahúsi og af umönnunaraðila. Sprautan er úr gleri af tegund 1 með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkning með:
1 áfylltri sprautu með nálarvörn (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum einnota lyfjapenna sem inniheldur áfyllta sprautu til notkunar af sjúklingum. Sprautan innan í lyfjapennanum er úr gleri af tegund 1 með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 8 september 2003
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8 september 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Hver 0,4 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu inniheldur 40 mg af adalimumabi.

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Hver 0,4 ml stakur skammtur í áfylltum lyfjapenna inniheldur 40 mg af adalimumabi.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Humira ásamt metotrexati er ætlað til:

- meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum, þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, að metotrexati meðtöldu, hefur reynst ófullnægjandi.
- meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metotrexati.

Nota má Humira 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 Humira hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum, samkvæmt röntgenmyndum og bætir starfsvirkni (physical function), þegar það er notað með metotrexati.

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Humira er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið fullnægjandi. Nota má Humira 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). Humira hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Festumeinstengd liðagigt

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

Áslægur hryggbólgusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt

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

Áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

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

Sóraliðbólga

Humira er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi. Í ljós hefur komið að Humira 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

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

Skellusóri hjá börnum

Humira 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

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

Crohns sjúkdómur

Humira 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

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

Sáraristilbólga

Humira 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

Humira 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)

Humira 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

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

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

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Humira 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 Humira.

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

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

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

Skammtahlé

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

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

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

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

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

Sóri

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira 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.

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að

sjúklingurinn noti útvortis sótthreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Humira stendur.

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

Ef þarf að gera meðferðarhlé má hefja meðferðina aftur með Humira 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).

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

Crohns sjúkdómur

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

Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með inndælingu undir húð. Hafi sjúklingur hætt meðferð með Humira og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Humira að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Humira 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 áfram-haldandi viðhaldsmeðferð út viku 12. Íhuga skal vandlega hvort halda eigi meðferð áfram, hafi sjúklingur ekki svarað meðferð að þeim tíma liðnum.

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

Sáraristilbólga

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Humira 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 Humira meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

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

Æðahjúpsbólga

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

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

Humira er 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

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Humira skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt

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

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

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

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

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Humira 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

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

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

Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgusjúkdómur þ.m.t. hryggikt

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

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3. Humira 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 Humira skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

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

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

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

Ef rjúfa þarf meðferð Humira, 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára við þessari ábendingu.

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Tafla 5: Humira 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 Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 6. Humira 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 Humira 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 Humira hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun Humira 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).

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

Lyfjagjöf

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

Humira 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-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 Humira. 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 Humira 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 Humira áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Humira stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu

skal hætta notkun Humira og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Humira 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 Humira.

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 Humira. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Humira 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 Humira (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 Humira er hafin

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Humira 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 Humira. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafi aftur fengið berkla meðan á meðferð með Humira 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 Humira.

Aðrar tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá Humira. 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 Humira skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

Endurvirkjun lifrarbólgu B

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

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

Taugakerfi

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

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF-blokka.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst ≤ 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 adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu af samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og Humira. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Humira (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 Humira hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með Humira hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Bólusetningar

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

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

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

Sjálfsofnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

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 Humira valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með Humira 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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

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

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Forklíniskar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu Humira 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 Humira. TNF-hemlar eins og Humira 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 lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun Humira.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 7
Aukaverkanir

Líffæri	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og *mycobacterium avium* complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga[1)]
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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], Kaposi-sarkmein
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	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

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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
	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)

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	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	Lifrarbólga endurvirkjun lifrarbólgu B[1)] sjálfsnæmislifrarbólga[1)]
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarbilun[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 (palmoplantar 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	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum[1)]

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Nýru og þvagfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðaþot á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, 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
	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 langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1-2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Humira, 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 Humira og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota Humira eftir að sýkingin gekk til baka.

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

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

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

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á Humira hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu lupus-nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

Lifur og gall

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Humira 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 Humira hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 0,9% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í samanburðarrannsóknum á Humira (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 Humira og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í samanburðarrannsóknum á Humira (upphafsskammtur 80 mg í viku 0 og þar á eftir 40 mg aðra hverja viku frá og með viku 1) hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu í allt að 80 vikur með miðgildi útsetningar 166,5 dagar og 105,0 dagar hjá sjúklingum á Humira og sjúklingum í

samanburðarhópi tilgreint í sömu röð, Aukning ALAT ≥3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,4% sjúklinga á Humira og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 þar sem IC_{50} er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

Iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var Humira rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi Humira var metið í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði. Verkur á stungustað vegna Humira 40 mg/0,4 ml var metinn í tveimur slembuðum, blindum víxlrannsóknum, yfir tvö tímabil, með virku samanburðarlyfi.

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 Humira 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 Humira 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 Humira á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af Humira 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 Humira/MXT aðra hverja viku í allt að 10 ár.

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

Í RA rannsóknum 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 Humira 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 líftæknilyfi og voru að hefja meðferð með Humira 40 mg/0,4 ml. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af Humira 40 mg/0,8 ml eða Humira 40 mg/0,4 ml, fylgt eftir með stakri inndælingu af hinni meðferðinni í næsta skammti.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsóknar IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur. 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 Humira 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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Lyfleysa n=110	Humira[b] n=113	Lyfleysa/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,6%	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 Humira gefið aðra hverja viku.
[c] MTX = metotrexat.
** p<0,01, Humira samanborið við lyfleysu.

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem valdir voru með slembivali á meðferð með Humira 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með Humira 40 mg 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og Humira eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 9).

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

Svörun	Metotrexat n=257	Humira n=274	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með Humira 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 Humira/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 Humira eitt sér. Samsett Humira/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og Humira 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 Humira eitt og sér eða Humira/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með Humira. 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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]	Humira/MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX-Humira/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 Humira.
[c]Á grundvelli raðgreiningar.
[d]Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

	Metotrexat n=257 (95% öryggisbil)	Humira n=274 (95% öryggisbil)	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[b].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
[c].p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi.

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu Humira/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 Humira 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, Humira eitt og sér og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér eða Humira einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

Verkur á stungustað

Í samantekt á víxlrannsóknunum RA VI og VII var tölfræðilega marktækur munur á verk á stungustað strax eftir lyfjagjöf milli Humira 40 mg/0,8 ml og Humira 40 mg/0,4 ml (meðalskor skv. sjónrænum kvarða 0-10 cm var 3.7 cm á móti 1,2 cm, P < 0,001). Þetta sýndi að miðgildi 84% minnkun á verk á stungustað.

Áslægur hryggbólgusjúkdómur

Hryggikt

Lagt var mat á Humira 40 mg aðra hverja viku hjá 393 sjúklingum í tveimur slembuðum, 24 vikna tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá sjúklingum með virka hryggikt (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,3 hjá öllum hópum) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel. Sjötíu og níu (20,1%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 37 (9,4%) sjúklingar fengu meðferð með sykursterum. Á eftir blindaða tímabilinu kom opið tímabil þar sem sjúklingar fengu Humira 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 Humira, 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**	**Humira 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 Humira við lyfleysu í vikum 2, 12 og 24.
[a] Mat á hryggikt.
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Humira kom fram marktækt meiri bati í viku 12, sem hélst út viku 24, bæði hvað varðar SF36 og ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Svipuð tilhneiging (ekki alltaf tölfræðilega marktæk) sást í minni AS rannsókninni II, sem var slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 82 sjúklingar með virka hryggikt.

Áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

Öryggi og verkun Humira var metið í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu (nr-axSpA). Í rannsókn nr-axSpA I voru sjúklingar með virkan nr-axSpA metnir. Rannsókn nr-axSpA II var rannsókn þar sem meðferð var síðan hætt (withdrawal study) hjá sjúklingum með virkan nr-axSpA sem náðu sjúkdómshléi í opinni meðferð með Humira.

Rannsókn nr-axSpA I

Í rannsókn nr-axSpA I var lagt var mat á Humira 40 mg aðra hverja viku hjá 185 sjúklingum í slembaðri, 12 vikna tvíblindri, samanburðarannsókn með lyfleysu, hjá sjúklingum með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,4 hjá sjúklingum sem fengu Humira og 6,5 hjá þeim sem fengu lyfleysu), sem höfðu ekki svarað nægilega vel eða þolað ≥1 bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eða þegar frábending var fyrir notkun bólgueyðandi gigtarlyfja.

Þrjátíu og þrír (18%) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 146 (79%) sjúklingar voru á bólgueyðandi gigtarlyfi við upphaf rannsóknarinnar. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins var opið tímabil, þar sem sjúklingar fengu Humira 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 Humira samanborið við lyfleysu (tafla 13).

Tafla 13
Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I

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

[a] Assessments in SpondyloArthritis international Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] meðaltalsbreyting frá upphafsgildi
[e] n=91 lyfleysa og n=87 Humira
[f] high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)
[g] n=73 lyfleysa og n=70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 lyfleysa og Humira
[j] n=82 lyfleysa og n=85 Humira
***, **, * Tölfræðilega marktækt við $p < 0,001$, $< 0,01$ og $< 0,05$ fyrir allan samanburð á Humira og lyfleysu.

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

Hömlun bólgu

Marktækur bati á einkennum bólgu hélst hjá sjúklingum á meðferð með Humira mælt með hs-CRP og segulómun fyrir bæði spjald-og mjaðmarbeinslið í viku 156 og hrygginn út viku 104.

Lífsgæði og starfsvirkni

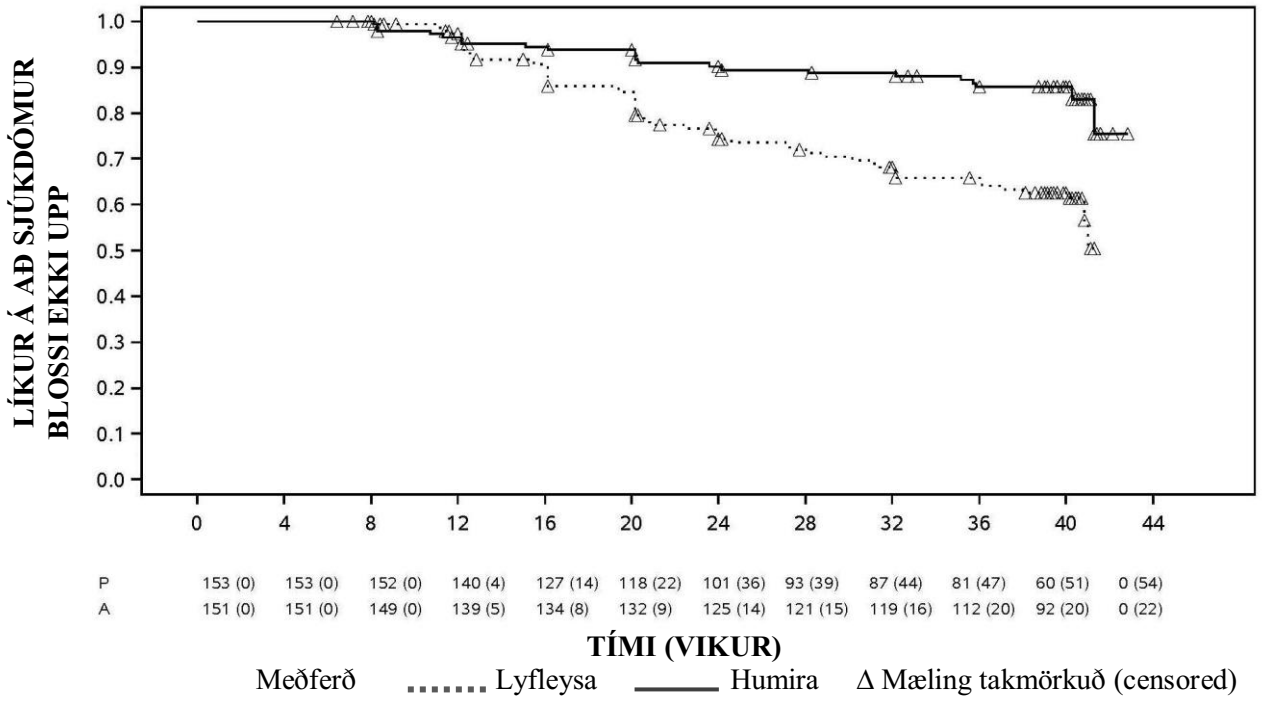
Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni var metið með HAQ-S og SF-36. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom í ljós á heildarskori, samkvæmt HAQ-S og SF-36 Physical Component Score (PCS) frá upphafi rannsóknarinnar til viku 12, samanborið við lyfleysu. Bati á heilsutengdum lífsgæðum og starfsvirkni hélst 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 ≥ 2,1 við tvær heimsóknir í röð með fjögurra vikna millibili. Hjá hlutfallslega fleiri sjúklingum á Humira 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 = HUMIRA (fjöldi í hættu (sjúkdómur blossar upp).

Af þeim 68 sjúklingum þar sem sjúkómur blossaði og voru í hóp þar sem meðferð var hætt, luku 65 12 vikna björgunarmeðferð með Humira, 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 Humira 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**	**Humira** **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 er skilgreint sem upphafsgildi á opnu tímabili þegar sjúklingar voru með virkan sjúkdóm.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Sjúkdómur blossar upp að hluta til er skilgreint sem ASDAS ≥ 1,3 en < 2,1 við 2 heimsóknir í röð.
***, ** Tölfræðilega marktækt við p < 0,001 og < 0,01, í sömu röð, fyrir allan samanburð á Humira og lyfleysu

Sóraliðbólga

Notkun Humira 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 Humira var gefið aðra hverja viku.

Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir varðandi verkun Humira 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	Humira N=151	Lyfleysa N=49	Humira 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 Humira og lyfleysu
* p<0,05 fyrir allan samanburð milli Humira 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 Humira eða lyfleysu og í viku 48 í opnu rannsókninni þegar allir sjúklingar fengu Humira. 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 Humira hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlima samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal ± staðalfrávik), 0,8 ± 2,5 í hópnum sem fékk lyfleysu (í viku 24) samanborið við 0,0 ± 1,9; ($p<0,001$) í hópnum sem fékk Humira (í viku 48).

Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Humira 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 Humira sýndu tölfræðilega marktæka framför í starfsvirkni metna með HAQ og bætt SF 36 (Short Form Health Survey), miðað við lyfleysu í viku 24. Bætt starfsvirkni hélt áfram meðan á opnu rannsókninni stóð að viku 136.

Sóri

Öryggi og verkun Humira var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun Humira 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 sórarannókn 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

Í sórarannsóknum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 16 og 17).

Tafla 16
Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=398 n (%)	**Humira 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, Humira samanborið við lyfleysu		

Tafla 17
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	**Metotrexat N=110 n (%)**	**Humira 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/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p<0,001 Humira samanborið við lyfleysu [b] p<0,001 Humira samanborið við metotrexat [c] p<0,01 Humira samanborið við lyfleysu [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humira í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af Humira 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 Humira 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). Humira sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA≥10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og ≥5% (40% sjúklinga)).

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

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Humira 40 mg aðra hverja viku N=80
≥ 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, Humira samanborið við lyfleysu					

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Öryggi og verkun Humira var metið í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem þoldu ekki, máttu ekki fá eða fengu ekki fullnægjandi svörun við að minnsta kosti 3 mánaða reynslutíma með altækri sýklalyfjameðferð. Sjúklingarnir í HS-I og HS-II höfðu sjúkdóm af Hurley stigum II eða 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sótthreinsandi lausn daglega.

Klínísk svörun

Fækkun meinsemda með bólgu og vörn gegn versnun graftarkýla og fistla sem láku 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 Humira HiSCR borið saman við lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt hærra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS-II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 19). Sjúklingar sem fengu meðferð með Humira 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	**Humira 40 mg vikulega**	**Lyfleysa**	**Humira 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%) ***

* $P < 0.05$, ***$P < 0.001$, Humira 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 Humira 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 Humira, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við Humira 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með Humira 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 vikulegu Humira í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N=73	**Humira 40 mg aðra hverja viku N=70**	**Humira 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 Humira 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 Humira vikulega var 68,3% í viku 48 og 65,1% í viku 96. Við lengri meðferð með Humira 40 mg vikulega í 96 vikur kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi.

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

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun Humira var metið hjá yfir 1500 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, Humira 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 Humira 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

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

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

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

	CD rannsókn I: Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið infliximab			**CD rannsókn II: Sjúklingar sem höfðu áður fengið infliximab**	
	Lyfleysa N=74	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Lyfleysa N=166**	**Humira 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 Humira samanborið við lyfleysu
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíníska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíníska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 22. Niðurstöður hvað

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

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

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

	Lyfleysa	**Humira 40 mg aðra hverja viku**	**Humira 40 mg vikulega**
Vika 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 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 sjúkdómshléi, án steranotkunar í ≥ 90 daga[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

[a] Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar

Af þeim sjúklingum sem ekki sýndu svörun í viku 4 höfðu 43% sjúklinga í viðhaldsmeðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 80 mg í viku 2 eða 80 mg Humira 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 Humira í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg aðra hverja viku eftir það og 246 sjúklingar fengu lyfleysu. Klíniskar 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 Humira 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 Humira og voru í sjúkdómshléi í viku 8 í UC-II rannsókninni voru 21/41 (51%) í sjúkdómshléi í viku 52.

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

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

	Lyfleysa	**Humira 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 daga [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 ≥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 Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
**p<0.001 fyrir Humira 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-blokkanum infliximab. Verkun adalimumabs hjá þessum sjúklingum var minni samanborið við sjúklingana sem aldrei höfðu áður verið meðhöndlaðir með TNF-blokka. Meðal sjúklinganna sem höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokka, náðist sjúkdómshlé í viku 52 hjá 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 10% sjúklinga sem fengu adalimumab.

Sjúklingar úr rannsóknum UC-I og UC-II fengu val um að halda áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn (UC III). Eftir meðferð í 3 ár með adalimumabi voru 75% (301/402) enn í klínísku sjúkdómshléi samkvæmt Mayo hlutaskori.

Tíðni sjúkrahúsinnlagna

Tíðni sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkrahúsinnlaga var lægri í viku 52 í rannsóknum UC-I og UC-II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er var 0,18 sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,26 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn. Sambærilegar tölur fyrir UC tengdar sjúkrahúsinnlagnir voru 0,12 sjúkrahúsinnlagnir á hvert sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,22 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

Lífsgæði

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

Æðahjúpsbólga

Öryggi og verkun Humira 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 Humira sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliða stöðugir skammtar af einu ónæmistemprandi lyfi sem ekki var líffræðilegt voru leyfðir.

Rannsóknin UV I lagði mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (10 til 60 mg/dag af prednisón til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt 60 mg/dag af prednisón við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með áætlun um lækkun skammta smám saman sem skylt var að fara eftir og meðferð barkstera að fullu hætt við viku 15.

Rannsóknin UV II lagði mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langvarandi meðferð með barksterum (10 til 35 mg/dag af prednisón til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og meðferð með barksterum að fullu hætt við viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var „tíminn til meðferðarbrests“. Skilgreining á meðferðarbresti var samsett niðurstaða úr nokkrum hlutum, byggð á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdir 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 Humira.

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með Humira samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 24). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif Humira á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 2).

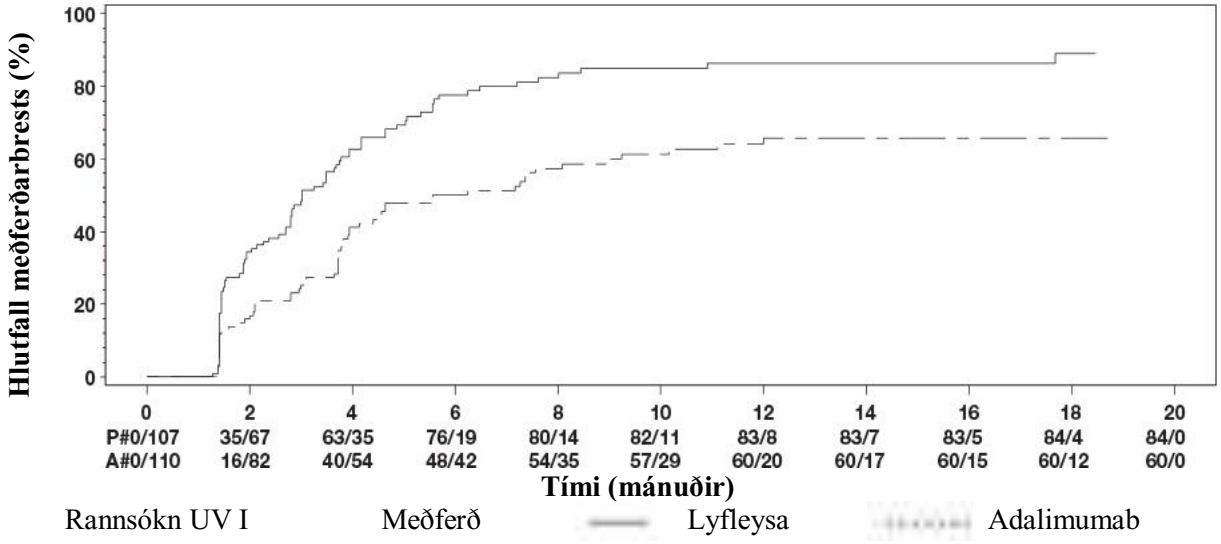
Tafla 24
Tími til meðferðarbrests í rannsóknum UV I og UV II

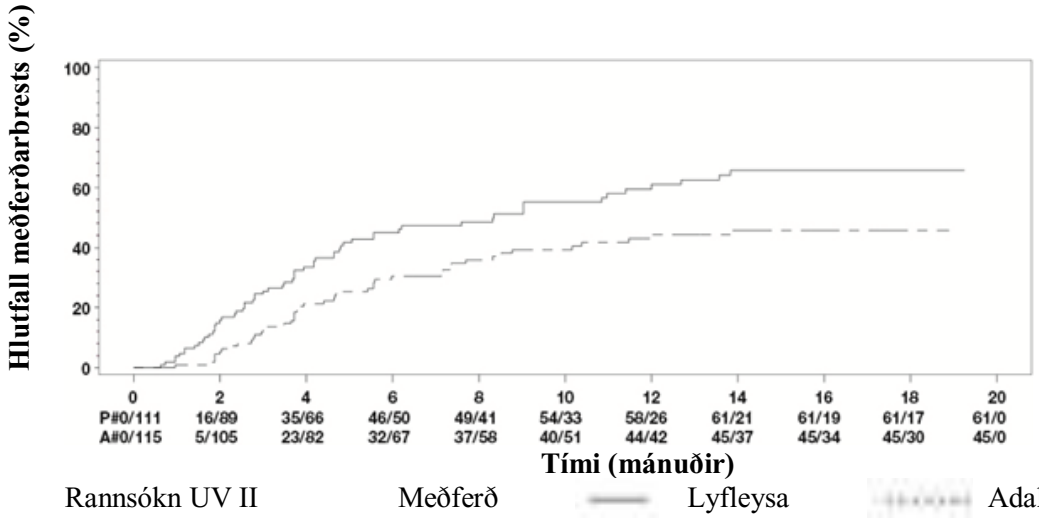
Greining Meðferð	N	Brestur N (%)	Miðgildi tími til meðferðarbrests (mánuðir)	Áhættuhlutfall[a]	95% Öryggisbil HR[a]	*P* gildi [b]
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I						
Grunn-greining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II						
Grunn-greining (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 við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

- Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.
- Tvíhliða *P* gildi úr log rank prófi.
- NE = ekki metanlegt. Færri en helmingur sjúklinga í hættu fengu tilvik.

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





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

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

Af þeim 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) 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. 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 fyrir viku 78, 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 Humira 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 Humira 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.

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í iktsýkirannsóknum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1.053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða

meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 15,8% sjúklinga (27/121) sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 25,6% (22/86) samanborið við 5,9% (5/85) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat. Hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt á aldrinum 2 til < 4 ára eða 4 ára og eldri og eru <15 kg að þyngd, sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 7% sjúklinga (1/15) og þessi eini sjúklingur fékk metotrexat samhliða.

Hjá sjúklingum með festumeinstengda liðagigt sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 10,9% (5/46) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu metotrexat samhliða var tíðnin 13,6% (3/22) samanborið við 8,3% (2/24) þegar adalimumab var notað til viðbótar við metotrexat.

Hjá sjúklingum með sóraliðbólgu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 38/376 sjúklingum (10%) sem fengu meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 13,5% (24/178 sjúklingar) samanborið við 7% (14 af 198 sjúklingum) þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá sjúklingum með hryggikt greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 17/204 sjúklingum (8,3%) sem fengu meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 16/185 (8,6%) samanborið við 1/19 (5,3%) þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 8/152 sjúklingum (5,3%) sem fengu samfellda meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 7/269 sjúklingum (2,6%) og hjá 19/487 sjúklingum (3,9%) með sáraristilbólgu.

Í fullorðnum sórasjúklingum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 77/920 sjúklingum (8,4%) sem fengu meðferð eingöngu með adalimumabi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra á langtíma einlyfjameðferð með adalimumabi, sem tóku þátt í rannsókn á stöðvun meðferðar og endurmeðferð, var hlutfall mótefna gegn adalimumabi eftir endurmeðferð (11 af 482 þátttakendum, 2,3%) svipað því hlutfalli sem sást áður en meðferð var stöðvuð (11 af 590 þátttakendum, 1,9%).

Hjá börnum með sóra greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5/38 sjúklingum (13%) sem fengu meðferð eingöngu með 0,8 mg/kg af adalimumabi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegar graftarmyndandi svitakirtlabólgu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 10/99 sjúklingum (10,1%) sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virkan Crohn sjúkdóm er hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3,3%.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar, greindust mótefni gegn adalimumabi í 4,8% (12/249) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virka sáraristilbólgu var hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3%.

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 Humira 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 Humira var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni (≤ 0,2 mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg Humira 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 Humira 24 mg/m^2 upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um ≥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	Humira/metotrexat (n = 38)	Lyfleysa/metotrexat (n = 37)	Humira (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 Humira 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 Humira og metotrexati samhliða samanborið við Humira eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun Humira 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 Humira var metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 - <4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu <15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA).Sjúklingarnir fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs af Humira, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

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

Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun Humira 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/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblinda hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m^2 líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg Humira gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunngildi að 12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í Humira hópnum samanborið við 11,6% (50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í Humira hópnum sem héldu áfram 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 Humira var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA ≥ 4 eða > 20% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða > 10% af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 eða ≥ 10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

Sjúklingar fengu Humira 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 Humira 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

Tafla 27: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir16 vikur

	Metotrexat N=37	Humira 0,8mg/kg aðra hverja viku N=38
PASI 75[a]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Ekkert/lágmark[b]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[a] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat [b] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat		

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

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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

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

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

Tafla 28
Viðhaldsskammtur

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

Verkun

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

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækkun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 29. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 30.

Tafla 29
CD rannsókn hjá börnum
PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun

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

Tafla 30 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða 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 hætt[2]	**N=60**	**N=57**	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52,	40,0%	23,8%	0,303

[1] p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.
[2] Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.
[3] skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst

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

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Öryggi og verkun Humira 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 Humira, 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 Humira með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með Humira 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 klíníska 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 aðalendapunktar 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 klíníska svörun samkvæmt PMS í viku 8.

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir Humira kemur fram í töflu 31.

Tafla 31: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

	Humira[a] **Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1** N=30	**Humira[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]Humira 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]Humira 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 Humira 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 ≥ 30% frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (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 Humira í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtunum 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 32).

Tafla 32: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Humira[a] Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	**Humira**[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] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku [b] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku [c]Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi Aths: 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 könnunarendapunktar 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	
	Humira[a] **Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1** N=30	**Humira**[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	
	Humira[d] **Að hámarki 40 mg aðra hverja viku** N=31	**Humira**[e] **Að hámarki 40 mg í hverri viku** N=31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

svörun samkvæmt PMS í viku 8		
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a]Humira 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]Humira 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 Humira 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]Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku [e] Humira 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 Humira og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33%) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

Lífsgæði

Hjá hópunum sem fengu meðferð með Humira 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 Humira 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.

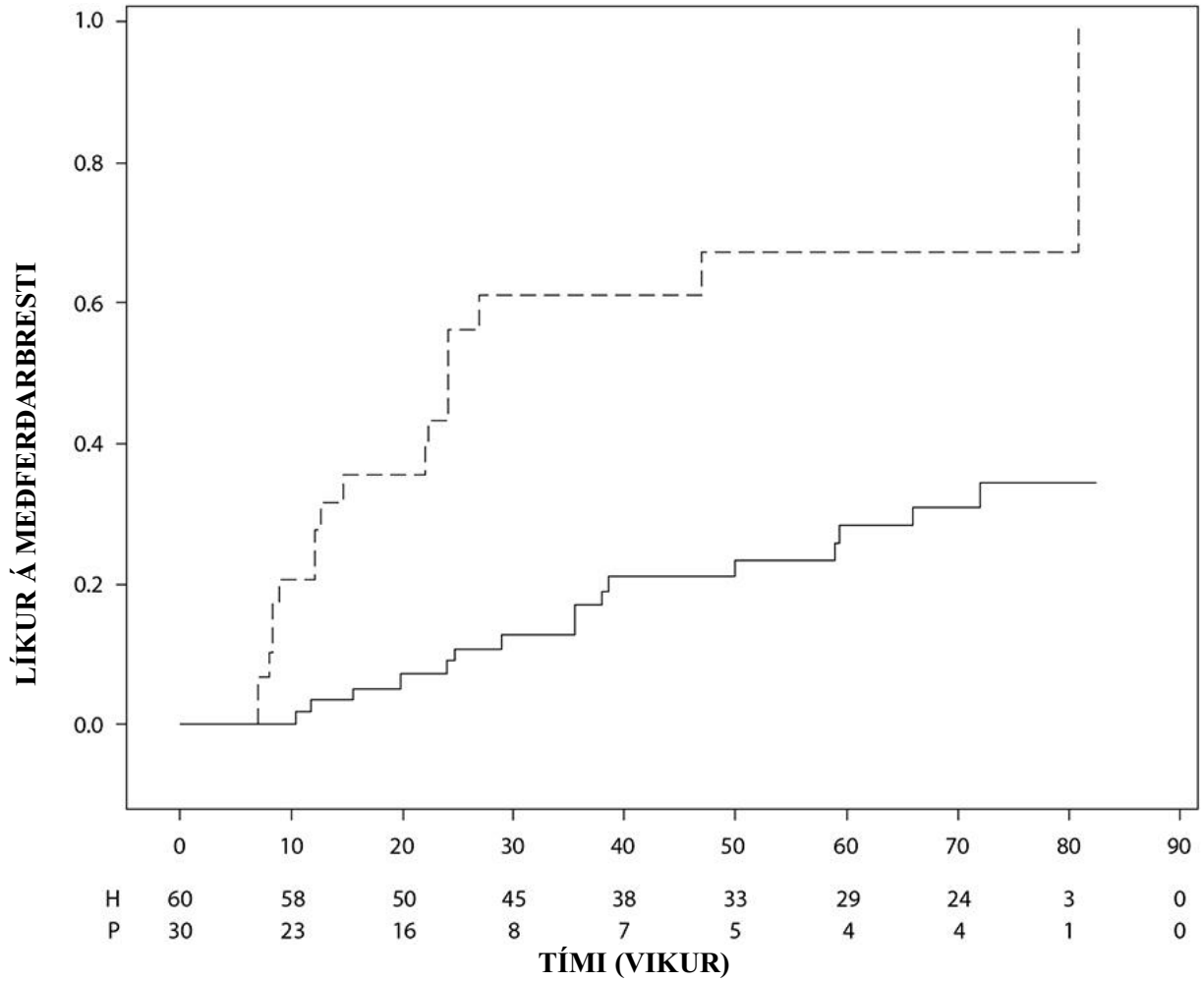
Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests var versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja ekki leyfð og ekki leyfilegt að fresta meðferð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

<u>*Klínísk svörun*</u>

Adalimumab lengdi marktækt tímann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 3, P < 0,0001 frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega

úr hættu á meðferðarbresti eða um 75% miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Mynd 3: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (V_{ss}) frá 5 til 6 lítrum og 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/m^2 (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/m^2 var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m^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 ± 6.6 µg/ml fyrir adalimumab án samliða notkunar metotrexats og 11.8 ± 4.3 µg/ml með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi undir húð aðra hverja viku hjá fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu, var meðallágþéttni (± SD) við jafnvægi í viku 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

Hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af Humira í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 framyfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg 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, sjálfvakin barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun 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 Humira 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. Humira 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með Humira 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 Humira 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 (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7±6.6 µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6.1 µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu, leiðir 160 mg hleðsluskammtur Humira í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af Humira 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 Humira 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±3,28 µg/ml í viku 52. Hjá sjúklingum sem fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku var lággildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali (±staðalfrávik) 15,7±5,60 µg/ml í viku 52.

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

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.

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

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

Samband útsetningar og svörunar, 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 Humira hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

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

6.5 Gerð íláts og innihald

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:
- 1 áfylltri sprautu (0,4 ml af sæfðri lausn) ásamt 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.
- 2 áfylltum sprautum (0,4 ml af sæfðri lausn), hvor ásamt 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.
- 4 áfylltum sprautum (0,4 ml af sæfðri lausn), hver ásamt 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.
- 6 áfylltum sprautum (0,4 ml af sæfðri lausn), hver ásamt 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum einnota lyfjapenna sem inniheldur áfyllta sprautu til notkunar af sjúklingum. Sprautan innan í lyfjapennanum er úr gleri af tegund 1 með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis: 8 september 2003
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8 september 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.
Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.
Hver 0,8 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu inniheldur 80 mg af adalimumabi.

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.
Hver 0,8 ml stakur skammtur í áfylltum lyfjapenna inniheldur 80 mg af adalimumabi.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Humira ásamt metotrexati er ætlað til:

- meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum, þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, að metotrexati meðtöldu, hefur reynst ófullnægjandi.
- meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með metotrexati.

Nota má Humira 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 Humira hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum, samkvæmt röntgenmyndum og bætir starfsvirkni (physical function), þegar það er notað með metotrexati.

Sóri

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Crohns sjúkdómur

Humira 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

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

Sáraristilbólga

Humira 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

Humira 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)

Humira 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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Humira 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 Humira.

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

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

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

Sóri

Ráðlagður skammtur af Humira 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. Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu og/eða í áfylltum lyfjapenna er fáanlegt fyrir viðhaldsskammt.

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 Humira 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.

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Ráðlagður skammtur af Humira fyrir fullorðna sjúklinga með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi á degi 1 (gefið sem tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða sem ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar á degi 15. Tveimur vikum síðar (dagur 29) er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Halda má áfram sýklalyfjameðferð meðan á meðferð með Humira stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að sjúklingurinn noti útvortis sótthreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Humira 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 Humira 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).

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

Crohns sjúkdómur

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Humira 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 tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða sem ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg í viku 2, 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 Humira og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Humira að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Humira 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.

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

Sáraristilbólga

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Humira hjá fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega ristilbólgu er 160 mg í viku 0 (gefið sem tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða sem ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð) og 80 mg í viku 2. 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 Humira 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Humira 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 Humira meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

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

Æðahjúpsbólga

Ráðlagður skammtur af Humira 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. Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu og/eða í áfylltum lyfjapenna er fáanlegt fyrir viðhaldsskammt. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Humira einu og sér. Hefja má meðferð með Humira 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 Humira meðferðar.

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

Humira er 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

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

Börn

Skellusóri hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Humira hjá börnum með skellusóra á aldrinum 4-17 ára. Ráðlagður skammtur af Humira er að hámarki 40 mg í hverjum skammti.

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

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku, má íhuga að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

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

Ef rjúfa þarf meðferð Humira, 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára við þessari ábendingu.

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Humira fyrir sjúklinga með Crohns sjúkdóm á aldrinum 6 til 17 ára er byggður á líkamsþyngd (tafla 1). Humira er gefið undir húð.

Tafla 1. Humira 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.

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Humira fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára með sáraristilbólgu er byggður á líkamsþyngd (tafla 2). Humira er gefið undir húð.

Tafla 2. Humira skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu

Þyngd sjúklings	**Innleiðsluskammtur**	**Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4***
< 40 kg	• 80 mg í viku 0 (gefið sem ein 80 mg inndæling) og	• 40 mg aðra hverja viku

	• 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)	
≥ 40 kg	• 160 mg í viku 0 (gefið sem tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða ein 80 mg inndæling á dag í tvo daga í röð) og • 80 mg í viku 2 (gefið sem ein 80 mg inndæling)	• 80 mg aðra hverja viku

[*] Börn sem ná 18 ára aldri meðan á meðferð með Humira 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 Humira á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

Humira er fáanlegt í ólíkum styrkleikum og/eða lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.
Æðahjúpsbólga hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Humira fyrir börn með æðahjúpsbólgu 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 3). Humira er gefið undir húð.

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

Tafla 3. Humira 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 Humira 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 Humira hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Notkun Humira 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).

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

Lyfjagjöf

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

Humira 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-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 Humira. 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 Humira 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 Humira áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

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

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 Humira. Bæði var um að ræða berkla í lungum og berkla utan lungna (þ.e. dreifða berkla).

Áður en meðferð með Humira 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 Humira (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 Humira er hafin.

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Humira 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 Humira. Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð við virkum berklum með góðum árangri hafi aftur fengið berkla meðan á meðferð með Humira 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 Humira.

Aðrar tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá Humira. 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 Humira skal samstundis stöðvuð. Greining og gjöf sveppalyfjameðferðar, til reynslu (empiric), hjá þessum sjúklingum skal vera í samráði við lækni með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með ífarandi sveppasýkingu.

<u>Endurvirkjun lifrarbólgu B</u>

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

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

Taugakerfi

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

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglingum og ungmennum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst ≤ 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 adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu af samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og Humira. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Humira (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 Humira hefur verið haldið áfram eftir að illkynja sjúkdómur

greindist. Því skal viðhafa sérstaka varúð þegar íhuguð er meðferð með Humira hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Bólusetningar

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

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

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

Sjálfsofnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

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 Humira valdi ekki versnun eða myndun þrenginga.

Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með Humira 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.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Humira hefur verið rannsakað bæði hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og sjúklingum með sóraliðbólgu sem fá Humira eitt og sér og hjá sjúklingum sem nota metotrexat samtímis. Þegar Humira var gefið samtímis metotrexati var mótefnamyndun minni samanborið við

þegar Humira var notað eitt og sér. Notkun Humira án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

Ekki er mælt með samhliða notkun Humira og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka").

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

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

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

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

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólk í mjög lágri þéttni með adalimumab til staðar í brjóstamjólk í þéttninni 0,1% til 1% af þéttni í sermi móður. Immunoglobulin G prótein sem gefin eru til inntöku gangast undir próteinsundrun í þörmum

og hafa lélegt aðgengi. Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbarn á brjósti. Þess vegna má nota Humira meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Forklíniskar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

Hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana í tvíblinda samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu Humira 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 Humira. TNF-hemlar eins og Humira 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 lifrarbólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a.hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun Humira.

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 4 hér á eftir: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til ≤ 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til< 1/1.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur

verið innifalin. Stjarna (*) er sýnd í dálkinum Líffæri ef frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.

Tafla 4
Aukaverkanir

Líffæri	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepi og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og *mycobacterium avium* complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, 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)], Kaposi-sarkmein

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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
	Sjaldgæfar	Tvísýni

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
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	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)]

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrarbólga endurvirkjun lifrarbólgu B[1)] sjálfsnæmislifrarbólga[1)]
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarbilun[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 (palmoplantar 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	Stoðkerfisverkir
	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

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðaþot 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
	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 langtíma framhaldsrannsókn með meðalútsetningu yfir u.þ.b. 1-2 ár án viðmiðunarhóps, einkum hjá sjúklingum með Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu. Verkunarhátturinn fyrir þessi áhrif er óljós en gæti tengst bólgueyðandi áhrifum adalimumabs.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Humira, 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 Humira og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu,

sýkingar í efri hluta öndunarvegar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota Humira eftir að sýkingin gekk til baka.

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

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

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

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á Humira hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, sóraliðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í öllum rannsóknunum á iktsýki og sóraliðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkomins heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engir sjúklingar fengu lupus-nýrnabólgu vegna rauðra úlfa eða einkenni frá miðtaugakerfi.

Lifur og gall

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira hjá sjúklingum á aldrinum 4 til 17 ára með sjálfvakta fjölliðagigt og hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt, var aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 6,1% sjúklinga sem fengu Humira 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 Humira hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <4 ára með sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum.

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 0,9% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 Humira og 1,8% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í samanburðarrannsóknum á Humira (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 Humira og 0,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

Í 3. stigs samanburðarrannsóknum á Humira 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 lifrarbilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrarbilunar eins og t.d. lifrarbólgu m.a. sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu adalimumab.

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á þéttni viðloðunarsameinda sem valda íferð hvítfrumna (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 þar sem IC_{50} er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

Iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var Humira rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi Humira var metið í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði. Verkur á stungustað vegna Humira 40 mg/0,4 ml var metinn í tveimur slembuðum, blindum víxlrannsóknum, yfir tvö tímabil, með virku samanburðarlyfi

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 Humira 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 Humira 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 Humira á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af Humira 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 Humira/MXT aðra hverja viku í allt að 10 ár.

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

Í RA rannsóknum 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

Humira 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 líftæknilyfi og voru að hefja meðferð með Humira 40 mg/0,4 ml. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af Humira 40 mg/0,8 ml eða Humira 40 mg/0,4 ml, fylgt eftir með stakri inndælingu af hinni meðferðinni í næsta skammti.

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsóknar IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur. 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 Humira 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 5.

Tafla 5
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	Humira[b]/ MTX[c] n=63	Lyfleysa n=110	Humira[b] n=113	Lyfleysa/ MTX[c] n=200	Humira[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mánuðir	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,6%	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 Humira gefið aðra hverja viku.
[c] MTX = metotrexat.
** p<0,01, Humira samanborið við lyfleysu.

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem valdir voru með slembivali á meðferð með Humira 40 mg aðra hverja viku, héldu 114 sjúklingar áfram á meðferð með Humira 40 mg 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og Humira eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 6).

Tafla 6
ACR svörun í RA rannsókn V
(hlutfall sjúklinga)

Svörun	Metotrexat n=257	Humira n=274	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
b. p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
c. p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira 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 Humira 40 mg aðra hverja viku héldu 170 sjúklingar áfram með Humira 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 Humira/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 Humira eitt sér. Samsett Humira/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og Humira 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 Humira eitt og sér eða Humira/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með Humira. 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 Humira 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 Humira og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 7).

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 Humira 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 Humira 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 7
Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III

	Lyfleysa/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX-Humira/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 Humira.
[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 8).

Tafla 8
Meðaltalsgildi breytinga eftir 52 vikur í RA rannsókn V, samkvæmt myndgreiningu

	Metotrexat n=257 (95% öryggisbil)	Humira n=274 (95% öryggisbil)	Humira/metotrexat 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 pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
b. p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og samsettri Humira/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi.
c. p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með Humira einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi.

Eftir 52 vikna og 104 vikna meðferð var hlutfall sjúklinga án sjúkdómsversnunar (breyting frá upphafsgildi í aðlöguðu heildar Sharp skori ≤ 0,5) marktækt hærra fyrir samsettu Humira/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 Humira 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, Humira eitt og sér og Humira/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 Humira 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 Humira 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 Humira/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér og Humira einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

Verkur á stungustað

Í samantekt á víxlrannsóknunum RA VI og VII var tölfræðilega marktækur munur á verk á stungustað strax eftir lyfjagjöf milli Humira 40 mg/0,8 ml og Humira 40 mg/0,4 ml (meðalskor skv. sjónrænum kvarða 0-10 cm var 3.7 cm á móti 1,2 cm, P < 0,001). Þetta sýndi að miðgildi 84% minnkun á verk á stungustað.

Sóri

Öryggi og verkun Humira var rannsakað í slembuðum tvíblindum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan skellusóra (≥ 10% af yfirborði líkamans þakinn (BSA involvement) og með sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index), ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun Humira 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 sórarannókn 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 9 og 10).

Tafla 9
Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=398 n (%)	**Humira 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, Humira samanborið við lyfleysu		

Tafla 10
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	**Metotrexat N=110 n (%)**	**Humira 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/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p<0,001 Humira samanborið við lyfleysu [b] p<0,001 Humira samanborið við metotrexat [c] p<0,01 Humira samanborið við lyfleysu [d] p<0,05 Humira 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 Humira, 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 Humira í 52 vikur í sórarannsókn I og héldu áfram meðferð með Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af Humira 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 Humira 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 11). Humira sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA≥10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og ≥5% (40% sjúklinga)).

Tafla 11
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	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Lyfleysa N=108	Humira 40 mg aðra hverja viku N=109	Humira 40 mg aðra hverja viku N=80
≥ 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, Humira samanborið við lyfleysu					

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Í rannsókn HS-I (PIONEER-I) var lagt mat á 307 sjúklinga með 2 meðferðarlotum. Í hluta A fengu sjúklingar lyfleysu eða Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (Humira 40 mg vikulega, Humira 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 Humira 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sótthreinsandi lausn daglega.

Klínísk svörun

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

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

	HS rannsókn I		**HS rannsókn II**	
	Lyfleysa	**Humira 40 mg vikulega**	**Lyfleysa**	**Humira 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%) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Humira 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 Humira 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 Humira, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við Humira 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með Humira en hjá sjúklingum þar sem tíðni skammta var lækkuð í aðra hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 13).

Tafla 13: Hlutfall sjúklinga[a] sem náðu HiSCR[b] í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu Humira í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N=73	**Humira 40 mg aðra hverja viku N=70**	**Humira 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 Humira 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 Humira vikulega var 68,3% í viku 48 og 65,1% í viku 96. Við lengri meðferð með Humira 40 mg vikulega í 96 vikur kom ekkert nýtt fram í sambandi við öryggi.

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

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun Humira var metið hjá yfir 1500 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, Humira 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 Humira 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 eða lyfleysu í viku 0 og viku 2. Sjúklingar sem höfðu áður fengið TNF-blokka, án þess að svara meðferð, fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum og því var ekki lagt frekara mat á þá.

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

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

Tafla 14
Hvenær klíníst 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	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Lyfleysa N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Vika 4					
Klíníst sjúkdómshlé	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klínísk svörun (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Öll p-gildi eru parasamanburður á hlutföllum fyrir Humira samanborið við lyfleysu
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

* $p < 0,001$ fyrir Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
** $p < 0,02$ fyrir Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira í viku 0 sem síðan var fylgt eftir með 80 mg í viku 2 eða 80 mg Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 16.

Tafla 16
Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC-II rannsókninni
(Hlutfall sjúklinga)

	Lyfleysa	**Humira 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 daga [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 ≥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 Humira samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum
**p<0,001 fyrir Humira 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-blokkanum infliximab. Verkun adalimumabs hjá þessum sjúklingum var minni samanborið við sjúklingana sem aldrei höfðu áður verið meðhöndlaðir með TNF-blokka. Meðal sjúklinganna sem höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokka, náðist sjúkdómshlé í viku 52 hjá 3% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 10% sjúklinga sem fengu adalimumab.

Sjúklingar úr rannsóknum UC-I og UC-II fengu val um að halda áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn (UC III). Eftir meðferð í 3 ár með adalimumabi voru 75% (301/402) enn í klínísku sjúkdómshléi samkvæmt Mayo hlutaskori.

Tíðni sjúkrahúsinnlagna

Tíðni sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkrahúsinnlaga var lægri í viku 52 í rannsóknum UC-I og UC-II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er var 0,18 sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,26 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn. Sambærilegar tölur fyrir UC tengdar sjúkrahúsinnlagnir voru 0,12 sjúkrahúsinnlagnir á hvert sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,22 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

Lífsgæði

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

Æðahjúpsbólga

Öryggi og verkun Humira 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 Humira sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliða stöðugir skammtar af einu ónæmistemprandi lyfi sem ekki var líffræðilegt voru leyfðir.

Rannsóknin UV I lagði mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (10 til 60 mg/dag af prednisón til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt 60 mg/dag af prednisón við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með áætlun um lækkun skammta smám saman sem skylt var að fara eftir og meðferð barkstera að fullu hætt við viku 15.

Rannsóknin UV II lagði mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langvarandi meðferð með barksterum (10 til 35 mg/dag af prednisón til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og meðferð með barksterum að fullu hætt við viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var „tíminn til meðferðarbrests“. Skilgreining á meðferðarbresti var samsett niðurstaða úr nokkrum hlutum, byggð á æðu- og sjónubólgu og/eða bólguskemmdir 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 Humira.

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með Humira samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 17). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif Humira á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 1).

Tafla 17
Tími til meðferðarbrests í rannsóknum UV I og UV II

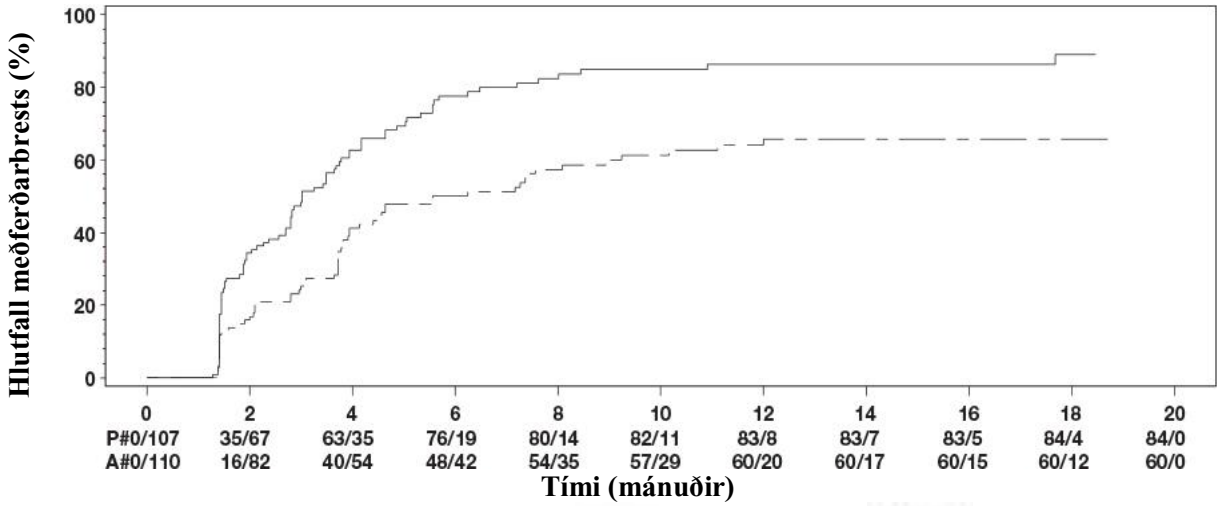
Greining **Meðferð**	**N**	**Brestur N (%)**	**Miðgildi tími til meðferðarbrests (mánuðir)**	**Áhættuhlutfall**[a]	**95% Öryggisbil HR**[a]	***P* gildi** [b]
Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I						
Grunn-greining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110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

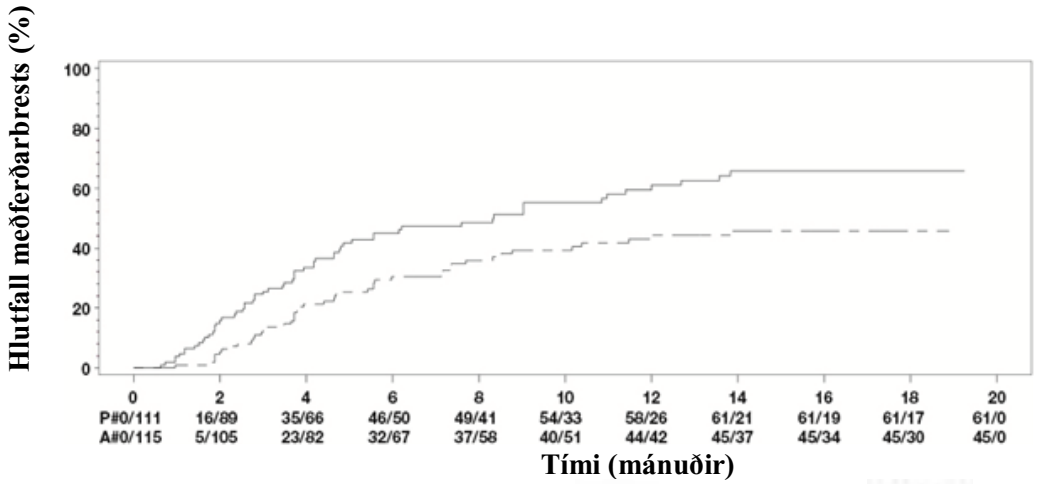
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

- Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.
- Tvíhliða *P* gildi úr log rank prófi.

- NE = ekki metanlegt. Færri en helmingur sjúklinga í hættu fengu tilvik.

Mynd 1: Kaplan-Meier gröf samantekt á tíma til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I) eða vika 2 (Rannsókn UV II)





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

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

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum án samanburðar, UV I og UV II voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávika eða fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 364 sem eftir voru, náðu 269 matshæfir sjúklingar (74%) 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) voru 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig ≤ 0,5+, VH stig ≤ 0,5+) með samtímis steraskammt ≤ 7,5 mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var

annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78. 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 Humira 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 Humira 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.

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í iktsýkirannsóknum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1.053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 7/269 sjúklingum (2,6%) og hjá 19/487 (3,9%) sjúklingum með sáraristilbólgu.

Í fullorðnum sórasjúklingum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 77/920 sjúklingum (8,4%) sem fengu meðferð eingöngu með adalimumabi.

Hjá fullorðnum sjúklingum með skellusóra á langtíma einlyfjameðferð með adalimumabi, sem tóku þátt í rannsókn á stöðvun meðferðar og endurmeðferð, var hlutfall mótefna gegn adalimumabi eftir endurmeðferð (11 af 482 þátttakendum, 2,3%) svipað því hlutfalli sem sást áður en meðferð var stöðvuð (11 af 590 þátttakendum, 1,9%).

Hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega graftarmyndandi svitakirtlabólgu greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 10/99 sjúklingum (10,1%) sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virkan Crohn sjúkdóm er hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3,3%.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu sem ekki af völdum sýkingar, greindust mótefni gegn adalimumabi í 4,8% (12/249) sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi.

Hjá sjúklingum á barnsaldri með miðlungs til alvarlega virka sáraristilbólgu var hlutfall þróunar mótefna gegn adalimumabi hjá sjúklingum sem fengu adalimumab 3%.

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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

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

Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd á þeim tíma og fengu annaðhvort lágskammt eða hefðbundinn viðhaldsskammt eins og sýnt er í töflu 18.

Tafla 18
Viðhaldsskammtur

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

Verkun

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

Hlutfall klínísks sjúkdómshlés og klíniskrar svörunar (skilgreint sem lækkun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 19. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 20.

Tafla 19 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 20 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 hætt[2]	**N=60**	**N=57**	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52,	40,0%	23,8%	0,303

[1] p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.
[2] Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar.
[3] skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til læknis samfleytt eftir að rannsókn hófst

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

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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Öryggi og verkun Humira 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 Humira, 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 Humira með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með Humira 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 klíníska 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 aðalendapunktar 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 klíníska svörun samkvæmt PMS í viku 8.

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir Humira kemur fram í töflu 21.

Tafla 21: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

	Humira[a] **Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1** N=30	**Humira[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]Humira 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]Humira 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 Humira 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 ≥ 30% frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (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 Humira í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtunum 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 22).

Tafla 22: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Humira[a] Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	**Humira[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] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku
[b] Humira 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku
[c]Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi
Aths: 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 könnunarendapunktar verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klíníska sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 23).

Tafla 23: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI

	Vika 8	
	Humira[a] Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1 N=30	**Humira[b,c] Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1** N=47
Klíníska 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	
	Humira[d] Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	**Humira[e] Að hámarki 40 mg í hverri viku** N=31
Klíníska 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]Humira 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]Humira 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 Humira 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]Humira 0,6 mg/kg (að hámarki40 mg) aðra hverja viku
[e] Humira 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 Humira og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33%) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

Lífsgæði

Hjá hópunum sem fengu meðferð með Humira 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

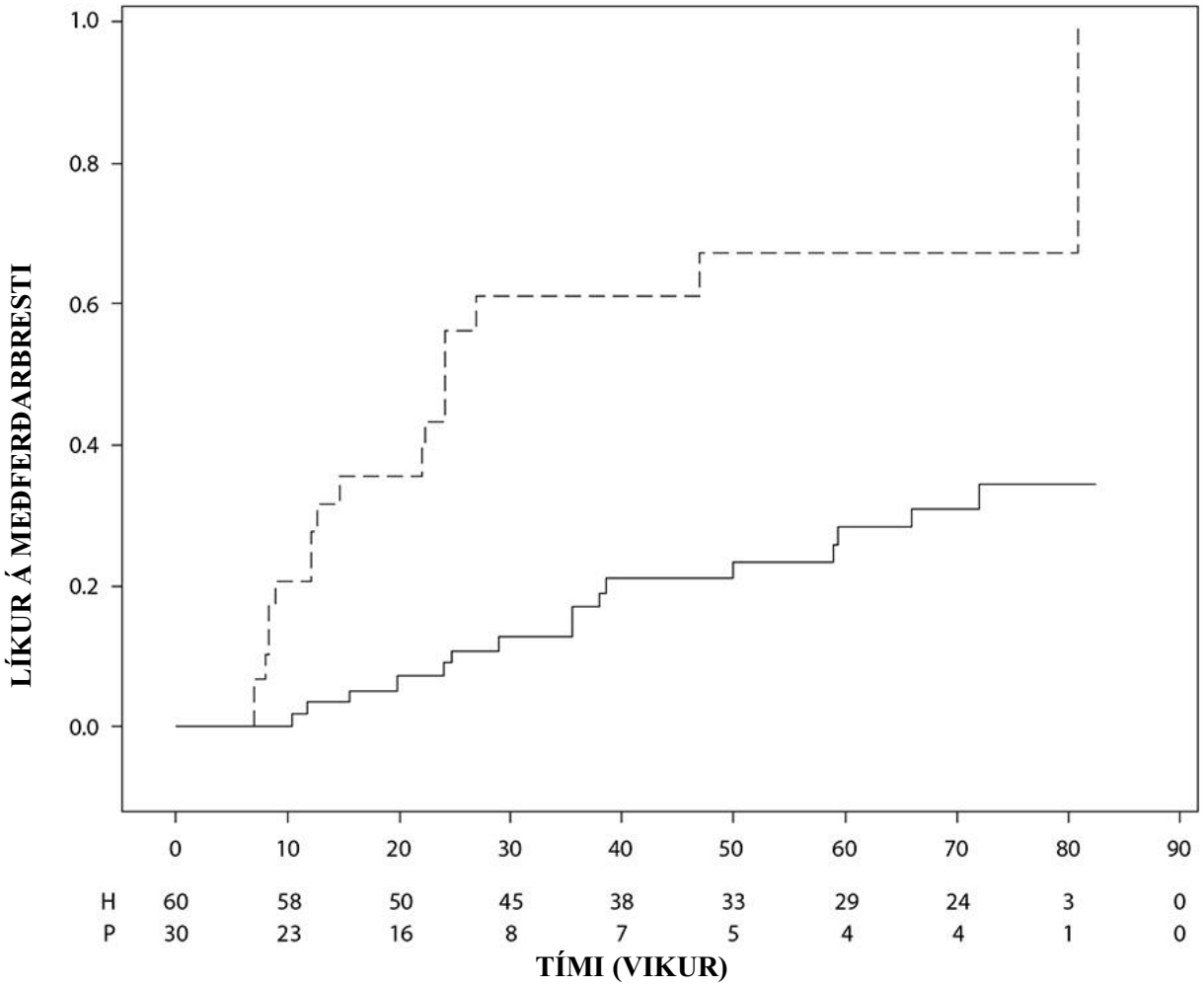
Öryggi og verkun Humira var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar 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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttnin skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið (V_{ss}) frá 5 til 6 lítrum og 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.

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

Hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af Humira í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 framyfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg 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, sjálfvakin barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun 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 Humira 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. Humira 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með Humira 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 Humira 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 (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7±6.6 µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6.1 µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu, leiðir 160 mg hleðsluskammtur Humira í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af Humira 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 Humira 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±3,28 µg/ml í viku 52. Hjá sjúklingum sem fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku var lággildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali (±staðalfrávik) 15,7±5,60 µg/ml í viku 52.

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

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.

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

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

Samband útsetningar og svörunar, 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 Humira hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Pólýsorbat 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka Humira áfyllta sprautu eða áfyllta lyfjapennann má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 14 sólarhringa samfleytt. Sprautuna eða lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 14 sólarhringa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:
- 1 áfylltri sprautu (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 1 sprittþurrku, í þynnupakkningu.

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum einnota lyfjapenna sem inniheldur áfyllta sprautu til notkunar af sjúklingum. Sprautan innan í lyfjapennanum er úr gleri af tegund 1 með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:
- 1 áfylltum lyfjapenna (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum, í þynnupakkningu.
- 3 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 4 sprittþurrkum, í þynnupakkningu.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrsta markaðsleyfis:
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegs virks efnis

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
Bandaríkin

og

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

og

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapúr 637377

og

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapúr 637022

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áminningarkortin (fyrir fullorðna og börn) innihalda eftirfarandi lykilþætti:
- sýkingar, þ.m.t. berkla
- krabbamein
- taugakerfiskvilla
- bólusetningar

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Ein 0,2 ml áfyllt sprauta inniheldur 20 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungylyf, lausn
2 áfylltar sprautur
2 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Til notkunar handa börnum

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/022

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Til notkunar handa börnum

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 20 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/0,2 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Eitt 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
Inniheldur 2 öskjur, sem hvor inniheldur eitt stungulyf
Hvor askja inniheldur:
1 hettuglas
1 sæfð sprauta
1 sæfð nál
1 sæft millistykki fyrir hettuglas
2 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar handa börnum

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Eitt 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð 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.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti

Til notkunar handa börnum

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 40 mg/0,8 ml stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

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

Einungis til notkunar í eitt skipti.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRKT EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
1 sprittþurrka.

2 áfylltar sprautur
2 sprittþurrkur.

4 áfylltar sprautur
4 sprittþurrkur.

6 áfylltar sprautur
6 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 40 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,8 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRKT EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
1 sprittþurrka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Með nálarvörn

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

Með nálarvörn.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 40 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,8 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. VIRKT EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfylltur lyfjapenni
2 sprittþurrkur

2 áfylltir lyfjapennar
2 sprittþurrkur

4 áfylltir lyfjapennar
4 sprittþurrkur

6 áfylltir lyfjapennar
6 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Geymið áfyllta 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 40 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,8 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Ein 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
1 sprittþurrka.

2 áfylltar sprautur
2 sprittþurrkur.

4 áfylltar sprautur
4 sprittþurrkur.

6 áfylltar sprautur
6 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

40 mg/0,4 ml

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 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

40 mg/0,4 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Einn 0,4 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfylltur lyfjapenni
2 sprittþurrkur

2 áfylltir lyfjapennar
2 sprittþurrkur

4 áfylltir lyfjapennar
4 sprittþurrkur

4 áfylltir lyfjapennar
4 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

40 mg/0,4 ml

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 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

40 mg/0,4 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Ein 0,8 ml áfyllt sprauta inniheldur 80 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
1 sprittþurrka

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/020

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 80 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/0,8 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. VIRKT EFNI

Einn 0,8 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stunglyf, lausn
1 áfylltur lyfjapenni
2 sprittþurrkur

3 áfylltir lyfjapennar
4 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einungis til notkunar í eitt skipti

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Humira 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM TEXTI Á LYFJABAKKA

1. HEITI LYFS

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Einungis til notkunar í eitt skipti.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Humira 80 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/0,8 ml

6. ANNAÐ

TEXTI Á MINNISLÍMMIÐA (meðfylgjandi í öskju)

Humira

Límdu meðfylgjandi límmiða á dagatal til að minna þig á hvenær komið er að næsta skammti.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér eða barninu.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og barnsins sé að ræða.
- Látið 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 Humira og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Inndæling Humira

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Skellusóra hjá börnum
- Crohns sjúkdómi hjá börnum
- Æðahjúpsbólgu hjá börnum

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Humira er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum frá 2 ára aldri. Vera kann að barninu þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Humira til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum.

Læknirinn mun ákveða hvort nota á Humira eitt og sér eða með metotrexati

Festumeinstend liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast við bein.

Humira er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Vera kann að barni þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, svo sem metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Humira til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Humira er notað við alvarlegum langvarandi skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi.

Humira er notað til meðferðar á meðalalverlegum til 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 Humira 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.

Humira er notað til meðferðar hjá börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólga (anterior uveitis) 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). Humira dregur úr þessum bólgum.

Barnið þitt fær hugsanlega fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Humira til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en barnið byrjar að nota Humira

Ekki má nota Humira

- Ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef barnið er með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum 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 lækninum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

Ofnæmisviðbrögð

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

Sýkingar

- Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef barnið er með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
    - berklar
    - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
    - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

  Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Humira í einhvern tíma.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.

- Segðu lækninum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

- Barnið og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Humira stendur. Mikilvægt er að segja lækninum 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 Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá barninu áður en meðferð með Humira 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** barnsins.

    - Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef barnið ert með virka berkla áttu ekki að nota Humira.

- Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
- Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Lifrarbólga B

- Segðu lækninum frá því ef barnið ber í sér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef barnið er með virka HBV eða þú heldur að barnið sé í hættu á að fá HBV.
    - Læknirinn á að prófa barnið með tilliti til lifrarbólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Humira 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 lækninum frá því ef þú notar Humira. 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 Humira. Segðu lækninum 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 geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira.

    - Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið færð bóluefni.
    - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Humira er hafin.
    - Ef barnið hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að barnið fékkst síðasta Humira skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni.

Hjartabilun

- Ef barnið er með væga hjartabilun og fær meðferð með Humira, fylgist læknirinn náið með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að láta lækninn vita ef barnið er með eða hefur verið með alvarleg hjartavandamál.Ef barnið færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (til dæmis mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn ákveður hvort barnið eigi að nota Humira.

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Vera má að

læknirinn ákveði að stöðva meðferðina. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölt á tafarlaust að leita til læknis.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-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 (tegund krabbameins sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (tegund krabbameins sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
    - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
    - Látið lækninn vita ef barnið notar azathioprin eða 6-mercaptopurin samhliða Humira.
    - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira.
    - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef barnið er með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti barninu.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Barnið skal ekki nota Humira með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni:
- anakinra
- abatacept.

Nota má Humira ásamt:
- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- 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.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef barnið fær Humira 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 Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

Akstur og notkun véla

Humira getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni barnsins til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Humira.

3. Hvernig nota á Humira

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

Ráðlagðir skammtar Humira fyrir hverja samþykkta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Humira ef þú þarft annan skammt.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Festumeinstengd liðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Skellusóri hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 20 mg síðan 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Crohns sjúkdómur hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg, síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti, síðan 80 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg, síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Æðahjúpsbólga hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.
Börn frá 2 ára aldri sem vega að minnsta kosti 30 kg	40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að

		nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Humira skuli háttað eru í kafla 7 „Inndæling Humira“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Humira skaltu sprauta barnið með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef barnið hættir að nota Humira.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú tekur eftir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú tekur eftir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum

- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)

- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- tækifærissýkingar (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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi

- bólgur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- 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 sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði

- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrar blóðpróf)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

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

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 Humira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Humira áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 14 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Humira inniheldur

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Humira áfylltrar sprautu og pakkningastærðir

Humira 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 20 mg af adalimumabi leystu í 0,2 ml af lausn.

Humira áfyllt sprauta úr gleri sem inniheldur lausn af adalimumabi.

Humira áfyllt sprauta fæst í pakkningu sem inniheldur 2 áfylltar sprautur með 2 sprittþurrkum.

Humira er fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

7. Inndæling Humira

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta barnið undir húð með áfylltu Humira sprautunni. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.

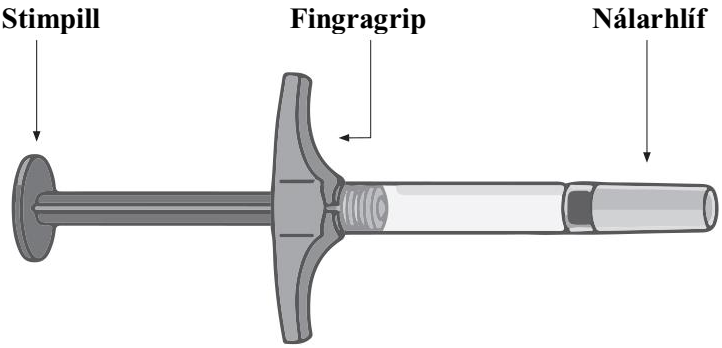
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.

- Reyndu ekki inndælingu hjá barninu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.

- Eftir viðeigandi þjálfun getur barnið séð um inndælinguna sjálft eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

- Notið hverja áfyllta sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

Humira áfyllt sprauta



Ekki á að nota áfylltu sprautuna heldur hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing ef

- lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna (EXP)
- lausnin hefur frosið eða verið skilin eftir í beinu sólarljósi
- áfyllta sprautan hefur dottið eða brotnað

Ekki á að taka nálarhlífina af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Humira þar sem börn hvorki ná til né sjá.

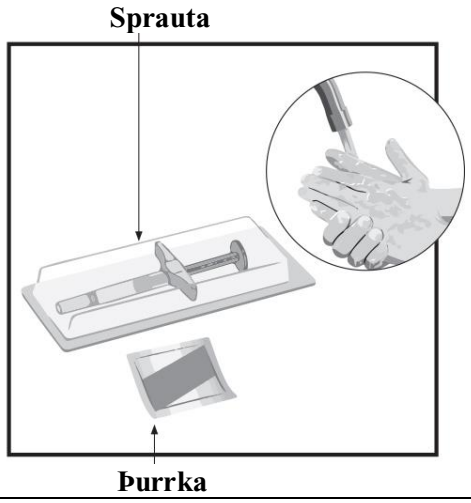
SKREF 1

Taktu Humira úr kæli.

Láttu Humira vera við stofuhita í **15 til 30 mínútur** fyrir inndælingu.

- **Ekki** fjarlægja nálarhlífina meðan Humira er látið ná stofuhita
- **Ekki** hita Humira á nokkurn hátt. Til dæmis **má ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni

SKREF 2



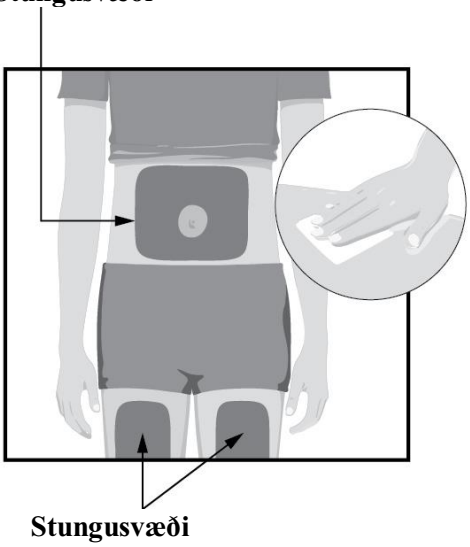
Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP). **Ekki** á að nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu (EXP).

Komdu eftirfarandi fyrir á hreinu og sléttu yfirborði

- Einni einnota áfylltri sprautu og
- Einni sprittþurrku

Þvoðu hendur og þurrkaðu.

SKREF 3



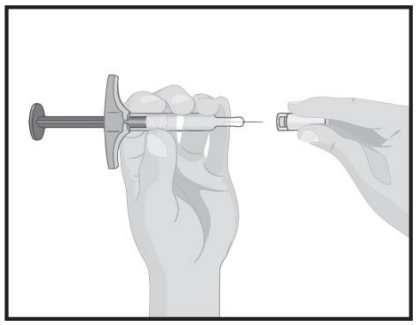
Veldu stungustað:

- Á framanverðu læri barnsins eða
- Á kvið barnsins að minnsta kosti 5 cm frá nafla
- Að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað

Þurrkaðu stungustað með hringlaga hreyfingu með sprittþurrku.

- **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt
- **Ekki** dæla lyfinu í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með örvef, slitin eða svæði með skellusóra.

SKREF 4



Haltu áfylltu sprautunni í annarri hendinni.

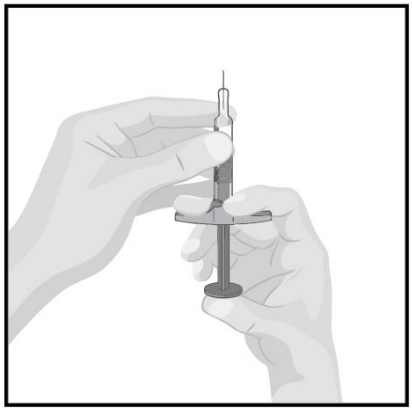
Skoðaðu vökvann í áfylltu sprautunni.

- Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og litlaus
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið eða brotnað

Dragðu nálarhlífina varlega beint af með hinni hendinni. Fleygðu nálarhlífinni. Ekki setja hana á aftur.

- **Ekki** snerta nálina með fingrunum eða láta nálina snerta neitt

SKREF 5



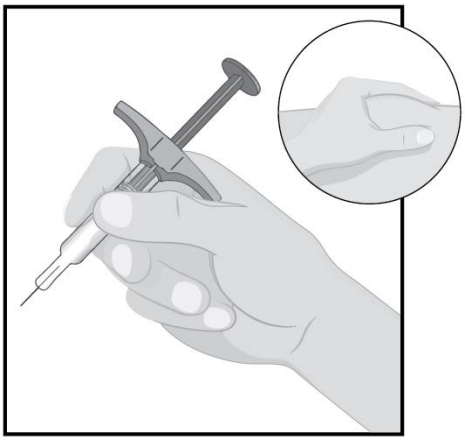
Haltu á áfylltu sprautunni þannig að nálin vísi upp.

- Haltu áfylltu sprautunni í augnhæð með annarri hendinni svo þú sjáir loftið í áfylltu sprautunni

Ýttu stimplinum rólega til að þrýsta lofti út um nálina.

- Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina

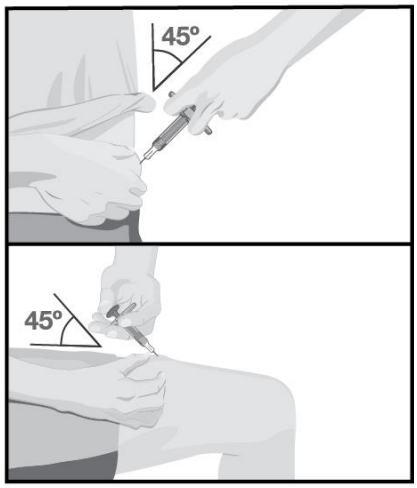
SKREF 6



Haltu um bol áfylltu sprautunnar með þumalfingri og vísifingri, eins og haldið er á blýanti.

Taktu um húðina á stungustað með hinni hendinni til að mynda húðfellingu og haltu fast.

SKREF 7

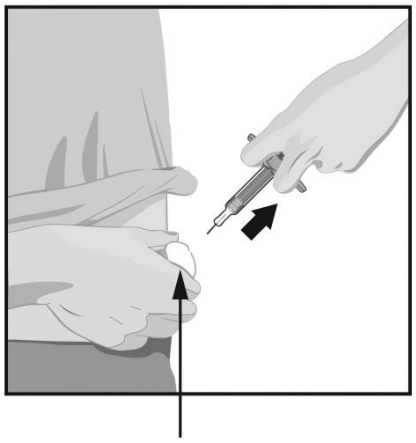


Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið inn í húðina með u.þ.b. 45 gráðu halla.

- Eftir að nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni sem þú heldur um.

Ýttu stimplinum rólega inn þar til öllum vökvanum hefur verið dælt og áfyllta sprautan er tóm.

SKREF 8



Bómullarhnoðri

Þegar inndælingunni er lokið taktu nálina rólega úr húðinni á meðan áfylltu sprautunni er haldið með sama hallanum.

Þegar inndælingunni er lokið skaltu setja bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.

- **Ekki** nudda
- Lítilsháttar blæðing á stungustaðnum er eðlileg

SKREF 9

Fleygðu notaðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings. **Aldrei** má setja nálarhlífina á aftur.

- **Ekki** setja áfylltu sprautuna í endurvinnslu eða fleygja með heimilissorpi
- Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum **ávallt** þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Nálarhlífinni, sprittþurrkum, bómullarhnoðrum eða grisjum, þynnum og umbúðum má fleygja með heimilissorpi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér eða barninu.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og barnsins sé að ræða.
- Látið 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 Humira og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Skellusóra hjá börnum
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum
- Crohns sjúkdómi hjá börnum
- Sáraristilbólgu hjá börnum
- Æðahjúpsbólgu hjá börnum

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar.

Humira er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt. Vera kann að barninu þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef

þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Humira til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum eða festumeinstengdri liðagigt.

Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Humira er notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er 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.

Humira er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum frá 12 ára aldri. Humira 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 þeim ekki nægjanlega vel, verður þér gefið Humira.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarvegi. Humira er til meðferðar á Crohns sjúkdómi 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 Humira til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli. Humira 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 Humira 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.

Humira er notað til meðferðar sem ekki er af völdum sýkingar hjá börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólga (anterior uveitis) 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). Humira dregur úr þessum bólgum.

2. Áður en barnið byrjar að nota Humira

Ekki má nota Humira

- Ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef barnið er með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum 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 lækninum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

- Ef barnið finnur fyrir ofnæmisviðbrögðum með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Humira og hafa tafarlaust samband við lækninn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

- Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar og blóðsýking, og í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þær verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Humira.

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira 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** sjúklingsins. Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

- Segðu lækninum frá því ef barnið býr eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.

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

- Segðu lækninum frá því ef barnið ber í sér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef það er með virka HBV eða ef það gæti verið í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa barnið með tilliti til lifrarbólgu B. Humira getur valdið endurvirkjun HBV hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

- Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

- Ef barnið á fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef það notar Humira. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun lyfsins.

- Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að það fái eða haldi áfram að fá Humira. Segið lækninum tafarlaust frá ef barnið fær einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira. Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið er bólusett. Mælt er með því að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með Humira er hafin. Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

- Ef barnið er með væga hjartabilun og er í meðferð með Humira þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef barnið fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) á tafarlaust að hafa samband við lækninn. Læknirinn ákveður hvort barnið eigi að nota Humira.

- 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.

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini. Látið lækninn vita ef barnið fær azathioprin eða 6-mercaptopurin með Humira.Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef barnið er með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti barninu.

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira
Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Humira ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

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

Meðganga og brjóstagjöf

- Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- 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.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef barnið fær Humira meðan á meðgöngu stendur getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins hennar og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

Akstur og notkun véla

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

Humira inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Humira

Notið lyfið alltaf eins og læknir barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið eða ef spurningar vakna skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Humira ef barnið þarf aðra skammtastærð.

Börn og unglingar með sjálfvakta fjölliðagigt

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

Ráðlagður skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku.

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

Ráðlagður skammtur af Humira er 40 mg aðra hverja viku.

Börn, unglingar og fullorðnir með festumeinstengda liðagigt

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku

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

Ráðlagður skammtur af Humira er 40 mg aðra hverja viku

Börn og unglingar með sóra

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Humira 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 þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

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 læknir 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. Læknirinn getur aukið skammtatíðni í 20 mg í hverri viku eftir því hvernig svörun barnsins er.

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 læknir 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. Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eftir því hvernig svörun barnsins er eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Humira 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 Humira 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 frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru minna en 30 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Humira 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 skammt.

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

Venjulegur skammtur af Humira 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.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Humira:

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig gefa á Humira með inndælingu. Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið. Læknirinn, eða aðstoðarmaður hans, mun kenna þér að sprauta lyfinu og magnið sem barnið á að fá. Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig

undirbúa á og gefa lyfið. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur/sjálf eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

Ef ekki er farið rétt að getur það orsakað mengun og valdið sýkingu hjá barninu.

Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf í sömu sprautunni eða hettuglasi.

1) Undirbúningur

- Vertu viss um að notað sé rétt magn (rúmmál) fyrir skammtinn. Ef þú er ekki viss um magnið skaltu **STOPPA HÉRNA** og fá nánari fyrirmæli hjá lækninum.

- Þú þarft sérstakt ílát undir úrgang, t.d eins og notað er undir beitt og oddhvöss áhöld eða samkvæmt leiðbeiningum hjúkrunarfræðings, læknis eða lyfjafræðings. Hafðu ílátið á vinnusvæðinu.

- Þvoðu hendur vandlega.

- Taktu úr kassanum eina öskju sem inniheldur eina sprautu, eitt millistykki fyrir hettuglas, eitt hettuglas, tvær sprittþurrkur og eina nál. Ef önnur askja er í kassanum sem nota á til inndælingar síðar, láttu hann tafarlaust aftur í kælinn.

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni sem þú ert að fara að nota. **EKKI** NOTA innihaldið ef komið er fram yfir dagsetninguna á öskjunni.

- Raðaðu eftirfarandi á hreint yfirborð**. EKKI** taka úr umbúðunum strax.

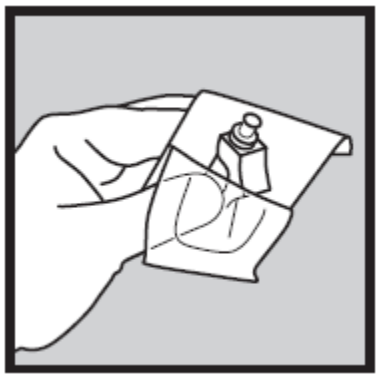
    - Ein 1 ml sprauta (1)
    - Eitt millistykki fyrir hettuglas (2)
    - Eitt hettuglas af Humira stungulyfi til notkunar handa börnum (3)
    - Tvær sprittþurrkur (4)
    - Ein nál (5)

- Humira er tær og litlaus lausn. **EKKI** nota lausnina ef hún er skýjuð, mislit eða inniheldur flögur eða agnir.

2) Undirbúningur Humira skammts fyrir inndælingu

Almennt: **EKKI** farga neinum úrgangi fyrr en inndælingu er lokið.

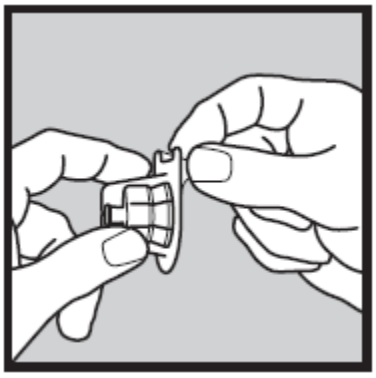
- Undirbúið nálina með því að opna pakkninguna næst gula spraututenginu að hluta til. Opnið pakkninguna aðeins nægjanlega til þess að gula spraututengið verði sýnilegt.
  Setjið pakkninguna niður þannig að gegnsæi hlutinn snúi upp.



- Takið hvítu plasthettuna af hettuglasinu til þess að tappinn á hettuglasinu verði sýnilegur.

- Notið aðra sprittþurrkuna til þess að þurrka tappann á hettuglasinu. **EKKI** snerta tappann á hettuglasinu eftir að hann hefur verið þurrkaður með sprittþurrkunni.

- Rífið hlífina af pakkningunni með millistykkinu fyrir hettuglasið án þess að taka það úr pakkningunni.

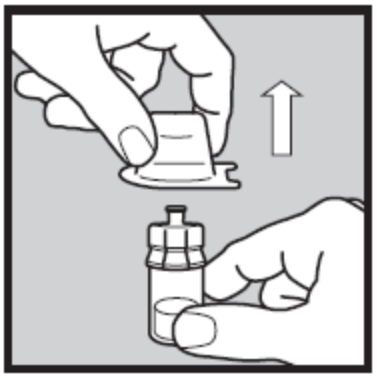


- Haldið hettuglasinu þannig að tappinn snúi upp.

- Tengið millistykkið fyrir hettuglasið, sem enn er í gegnsæju pakkningunni, við tappa hettuglassins með því að þrýsta niður þar til smellur í

- Þegar tryggt er að millistykkið er tengt við hettuglasið er pakkningin tekin af því

- Setjið hettuglasið með millistykkinu varlega á hreint vinnusvæðið. Farið varlega þannig að það detti ekki. **EKKI** snerta millistykkið.



- Undirbúið sprautuna með því að opna að hluta til þann enda pakkningarinnar sem er næst hvíta enda stimpilsins.

- Rífið gegnsæju pakkninguna nægjanlega mikið til þess að hvíti endi stimpilsins verði sýnilegur, án þess að taka sprautuna úr pakkningunni.

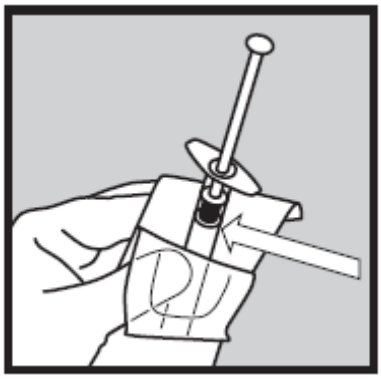
- Haldið á sprautupakkningunni og dragið hvíta enda stimpilsins **RÓLEGA** út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt (til dæmis ef ávísaður skammtur er 0,5 ml er hvíti endi stimpilsins dreginn út að 0,6 ml). Dragið **ALDREI** lengra en að 0,9 ml sama hver ávísaður skammtur er.

- Skammturinn er stilltur í síðari liðum.

- **EKKI** draga hvíta enda stimpilsins alveg úr sprautunni.

ATHUGIÐ:

Ef stimpillinn er dreginn alveg úr sprautunni á að farga henni og hafa samband við lækninn sem útvegar Humira og fá aðra í staðinn. **EKKI** reyna að setja stimpilinn inn aftur.

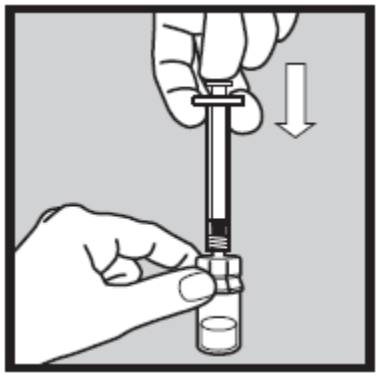


Skammtur + 0.1 ml

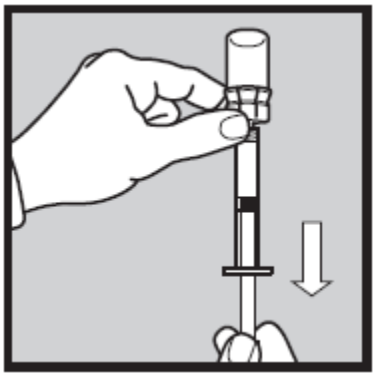
- **EKKI** nota hvíta enda stimpilsins til að ná sprautunni úr pakkningunni. Haldið um sprautuna á kvarðaða svæðinu og takið sprautuna úr pakkningunni. **EKKI** leggja sprautuna niður.

- Haldið þéttingsfast um millistykkið og setjið op sprautunnar í millistykki hettuglassins og snúið sprautunni réttsælis með annarri hendi þar til sprautan er föst. **EKKI** herða of mikið**.**

- Meðan hettuglasinu er haldið er hvíta enda stimpilsins þrýst alveg niður. Þetta skref er mikilvægt til þess að fá réttan skammt. Haldið hvíta enda stimpilsins inni og snúið hettuglasinu og sprautunni á hvolf.



- Togið hvíta enda stimpilsins **RÓLEGA** út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt. Þetta er mikilvægt til þess að fá réttan skammt. Stillt er á rétt rúmmál fyrir ávísaðan skammt í skrefi 4, Skammtur undirbúinn. Ef ávísaður skammtur er 0,5 ml, er hvíti endi stimpilsins dreginn út að 0,6 ml. Hægt er að sjá vökvann í hettuglasinu fara upp í sprautuna.



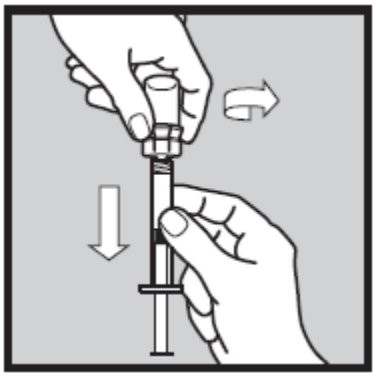
- Ýtið hvíta enda stimpilsins alla leið til að þrýsta vökvanum aftur í hettuglasið. Aftur er hvíti endi stimpilsins **RÓLEGA** togaður út, 0,1 ml yfir ávísaðan skammt, þetta er mikilvægt til þess að fá réttan skammt og mikilvægt til þess að koma í veg fyrir loftbólur eða loft í vökvanum. Stillt er á rétt rúmmál fyrir ávísaðan skammt í skrefi 4,.Skammtur undirbúinn.

- Ef loftbólur eða loft er sjáanlegt í vökvanum í sprautunni má endurtaka þennan hluta allt að þrisvar sinnum. **EKKI** hrista sprautuna.

ATHUGIÐ:

Ef stimpillinn er dreginn alveg úr sprautunni á að henda henni og hafa samband við lækninn sem útvegar Humira og fá aðra í staðinn. **EKKI** reyna að setja stimpilinn aftur í.

- Millistykki hettuglassins er fjarlægt með því að halda um kvarðaða svæði sprautunnar og hún höfð upprétt og millistykkið skrúfað af með hinni hendinni. Verið viss um að fjarlægja millistykki hettuglassins ásamt hettuglasinu frá sprautunni. **EKKI** snerta op sprautunnar.



- Ef stór loftbóla eða loft er sjáanlegt við op sprautunnar, ýtið þá hvíta enda stimpilsins **RÓLEGA** inn í sprautuna þar til vökvi nær fram í sprautuna. **EKKI** ýta hvíta enda stimpilsins framhjá skammtastöðunni.

- Til dæmis, ef ávísaður skammtur er 0,5 ml, **EKKI** ýta hvíta enda stimpilsins framhjá 0,5 ml strikinu.

- Athugið hvort vökvinn sem eftir er í sprautunni sé að minnsta kosti ávísaður skammtur. Ef það sem eftir er, er minna en ávísaður skammtur á **EKKI** að nota sprautuna og hafa samband við lækninn.

- Taktu nálarpakkninguna upp með lausu hendinni þannig að gula spraututengið snúi niður.

- Sprautunni er haldið uppréttri og sprautuopið er sett inn í gula spraututengið, sprautunni er snúið eins og örin á myndinni gefur til kynna þar til hún er föst. Nálin er nú föst við sprautuna.

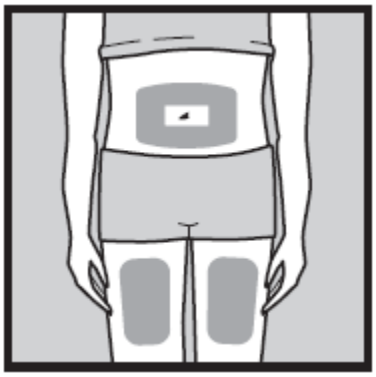
- Takið nálarpakkninguna af en **EKKI** fjarlægja gegnsæju nálarhettuna.

- Látið sprautuna á hreint vinnusvæðið. Finnið stungustað og undirbúið skammt tafarlaust.

3) Val og undirbúningur á stungustað

Veljið stungustað á læri eða kvið. **EKKI** nota sama stað og notaður var fyrir síðustu inndælingu.

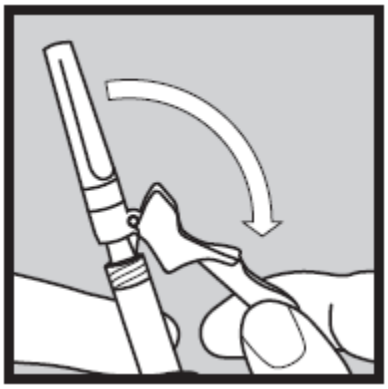
- Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.



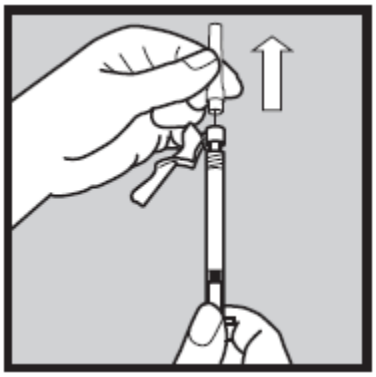
- **EKKI** gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marin eða hörð. Það getur gefið til kynna að um sýkingu sé að ræða. og því skal hafa samband við lækninn.
- Til að minnka líkur á sýkingu á að þurrka stungustaðinn með hinni sprittþurrkunni. **EKKI** snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

4) Skammtur undirbúinn

- Takið sprautuna upp þannig að nálin vísi upp.
- Notið hina hendina til að setja bleiku nálarhlífina niður í átt að sprautunni.



- Fjarlægið gegnsæju nálarhettuna með því að toga hana upp með hinni hendinni.

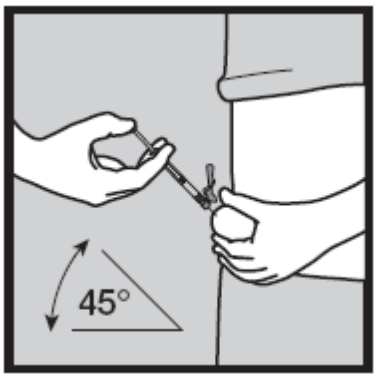


- Nálin er hrein.
- Snertið **EKKI** nálina.
- Setjið sprautuna **EKKI** niður eftir að gegnsæja nálarhettan hefur verið fjarlægð.
- **EKKI** reyna að setja gegnsæju nálarhettuna aftur á nálina.

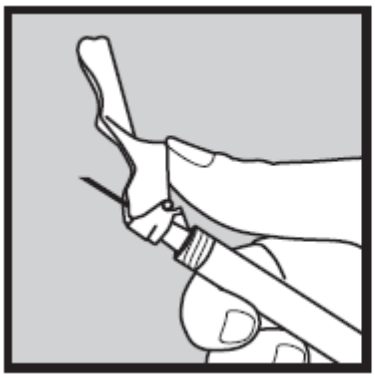
- Haldið sprautunni í augnhæð þannig að nálin vísi upp til að auðvelt sé að sjá magnið, gætið þess að vökvinn sprautist ekki í augun.
- Athugið aftur ávísað magn.
- Ýtið hvíta enda stimpilsins varlega inn í sprautuna þar til sprautan inniheldur ávísað magn af vökva. Umfram magn af vökva fer út um nálina þegar þrýst er á hvíta enda stimpilsins. **EKKI** þurrka af nálinni eða sprautunni**.**

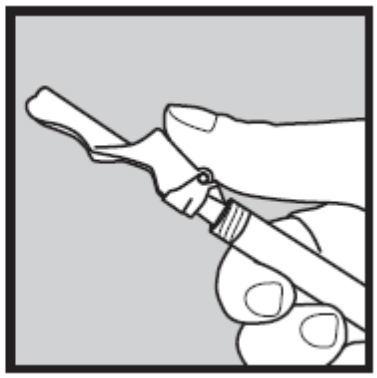
5) Inndæling Humira

- Með lausu hendinni á að taka varlega um hreint svæði húðarinnar og halda ákveðið í það.
- Haldið sprautunni í 45 gráðu halla við húðina með hinni hendinni og látið opið snúa upp.
- Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.
- Sleppið húðinni.
- Ýtið á hvíta enda stimpilsins til að dæla inn lausninni þar til sprautan er tóm.
- Þegar sprautan hefur verið tæmd skal draga nálina úr húðinni með því að halda henni í sama halla og þegar henni var stungið inn.



- Ýtið bleiku nálarhlífinni varlega upp yfir nálina og setjið sprautuna með nálinni á vinnusvæðið. **EKKI** setja gegnsæju nálarhettuna aftur á nálina.





- Notið bút af grisju til að þrýsta á stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur komið fram. **EKKI** nudda stungustaðinn. Notið plástur ef þarf.

6) Förgun

- Þú þarft sérstakt ílát undir úrgang, t.d eins og notað er undir beitt og oddhvöss áhöld eða samkvæmt leiðbeiningum hjúkrunarfræðings, læknis eða lyfjafræðings.
- Láttu sprautuna með nálinni, hettuglasið og millistykkið í sérstakt ílát undir oddhvassa hluti. **EKKI** fleygja þessu með venjulegum heimilisúrgangi.
- Sprautuna, nálina, hettuglasið og millistykkið **MÁ ALDREI** nota aftur.
- Geymið ílátið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Fleygið öllu öðru með venjulegum heimilisúrgangi.

Ef stærri skammtur af Humira en mælt er fyrir um er notaður:

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með meira magni af Humira eða oftar en læknirinn ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn og láta hann vita að þú eða barnið hafið notað of stóran skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef minni skammtur af Humira en mælt er fyrir um er notaður:

Ef þú sprautar fyrir slysni minna magni af Humira, eða sjaldnar, en læknir barnsins eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðinginn og láta hann vita að barnið hafi fengið of lítinn skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira:

Ef þú gleymir að sprauta þig eða barnið með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef barnið hættir að nota Humira:

Ræða skal við lækni barnsins um hvort barnið eigi að hætta að nota Humira. Einkenni barnsins geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum.

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

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos;
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- 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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- heilablóðfall
- taugakvilli
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

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

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð

- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

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

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím.

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

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

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

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

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 Humira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið hettuglasið í öskjunni 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

Hvað inniheldur Humira

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógen-fosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Humira hettuglass og pakkningastærðir

Humira 40 mg stungulyf lausn í hettuglösum kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Humira hettuglasið er úr gleri og inniheldur adalimumab lausn. Hver pakkning inniheldur 2 öskjur, þar sem hvor inniheldur 1 hettuglas, 1 tóma sæfða sprautu, 1 nál, 1 millistykki á hettuglas og 2 sprittþurrkur.

Humira getur einnig verið fáanlegt í hettuglasi, í áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli (sjá kafla 4).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:
- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sóraliðabólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira til meðferðar við iktsýkinni.

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

Sýnt hefur verið fram á að Humira hægir á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Humira notað með metotrexati. Nota má Humira eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar.

Humira er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að þér verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

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

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

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Humira er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Sýnt hefur verið fram á að Humira hægir á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

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

Humira er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Humira 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 Humira.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Humira er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Humira notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Humira er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Humira notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar hjá fullorðnum og börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Humira er notað til meðferðar hjá
- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

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

2. Áður en byrjað er að nota Humira

Ekki má nota Humira

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda virka berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum 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 lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

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

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar og blóðsýking, og í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þær verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Humira.

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkortið. Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.

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

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

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Humira. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Humira. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

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

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fáir eða haldir áfram að fá Humira. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með Humira er hafin. Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

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

- 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 fölir eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Humira Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Humira.
- Humira má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Nota má Humira ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

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

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Akstur og notkun véla

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

Humira inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Humira

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Humira ef barnið þarf aðra skammtastærð.

<u>Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu</u>

Humira er gefið með inndælingu undir húð (til notkunar undir húð). Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Humira. Nota má Humira eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Humira má vera að læknirinn 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 frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku.

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

Ráðlagður skammtur af Humira er 40 mg aðra hverja viku
Börn, unglingar og fullorðnir með festumeinstengda liðagigt

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira áfram eins lengi og læknirinn segir til um. Læknirinn gæti aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku eftir því hvernig svörun við lyfinu er.

Börn og unglingar með skellusóra

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku

Fullorðnir með graftarmyndandi svitakirtlabólgu

Venjulegur skammtur við graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri)

Ráðlagður skammtur af Humira 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 þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða 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. Háð einstaklingsbundinni svörun má vera að læknirinn auki skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknir barnsins ávísi 80 mg upphafsskammti (tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 20 mg aðra hverja viku. Byggt á svörun getur læknirinn aukið skammtatíðni í 20 mg vikulega.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur læknirinn ávísað 160 mg upphafsskammti (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mginndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Byggt á svörun getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða 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. Háð einstaklingsbundinni svörun má vera að læknirinn ákveði að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Humira 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 Humira 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 Humira eins lengi og læknirinn 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 Humira. Humira má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru minna en 30 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku með metotrexati.

Læknirinn getur einnig ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt.

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

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

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

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Humira:

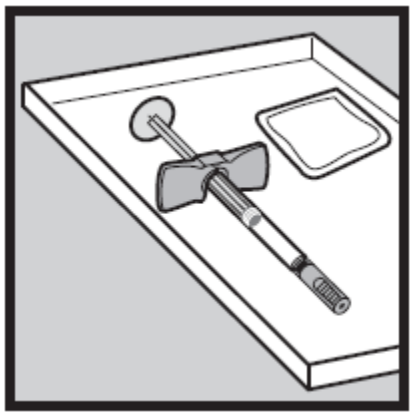
Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig gefa á Humira með inndælingu. Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið. Læknirinn, eða aðstoðarmaður hans, mun kenna þér að sprauta þig. Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur/sjálf eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf í sömu sprautunni eða hettuglasi.

1) Undirbúningur

Þvoðu hendur vandlega.
Raðaðu eftirfarandi á hreint yfirborð.

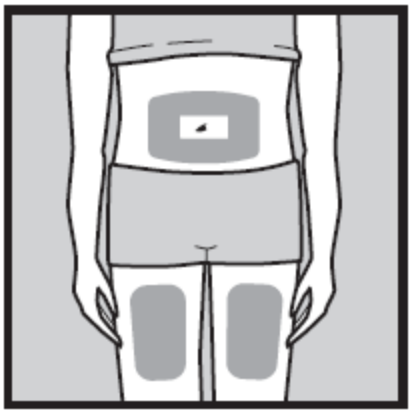
- Einni áfylltri sprautu með Humira til inndælingar.
- Einni sprittþurrku.



Skoðaðu fyrningardagsetninguna sem er á sprautunni. Ekki nota lyfið eftir mánuðinn og árið sem þar kemur fram.

2) Val og undirbúningur á stungustað

Veldu stað á læri eða kviðnum.

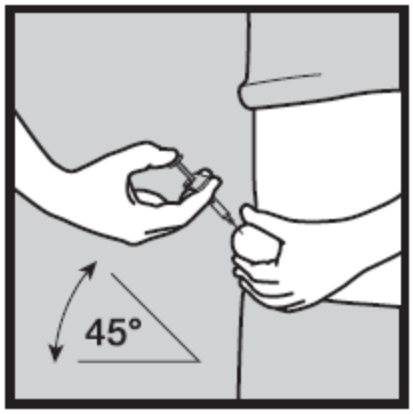


Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

- Ekki gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marin eða hörð. Það getur gefið til kynna að um sýkingu sé að ræða.
- Þurrkaðu stungustaðinn með hringhreyfingu, með sprittþurrkunni sem fylgir.
- Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

3) Inndæling Humira

- Hristið EKKI sprautuna.
- Fjarlægið hettuna af nálinni á sprautunni og varist að snerta nálina eða að nálin snerti nokkurt yfirborð.
- Með annarri hendinni á að taka varlega um hreint svæði húðarinnar og halda ákveðið í það.



- Haldið sprautunni í 45 gráðu halla við húðina með hinni hendinni og látið opið snúa upp.
- Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.
- Sleppið húðinni.
- Ýtið á stimpilinn til að dæla inn lausninni. Tekið getur frá 2 til 5 sekúndum að tæma sprautuna.
- Þegar sprautan hefur verið tæmd skal draga nálina úr húðinni með því að halda henni í sama halla og þegar henni var stungið inn.
- Notaðu þumalfingurinn eða bút af grisju til að þrýsta á stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur komið fram. Ekki nudda stungustaðinn. Notið plástur ef þarf.

4) Förgun

- **ALDREI** má nota Humira sprautu aftur. **ALDREI** má setja hettu aftur á nál.
- Eftir inndælingu Humira skal henda notuðu sprautunni strax í sérstakt ílát í samræmi við leiðbeiningar læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- Geymið ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Leiðbeiningar um undirbúning og inndælingu Humira:

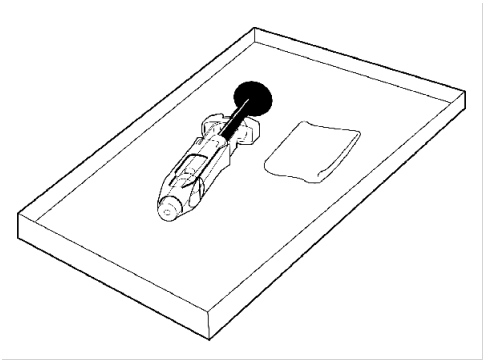
Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig gefa á Humira með inndælingu. Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið. Læknirinn, eða aðstoðarmaður hans, mun kenna þér að sprauta þig. Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur/sjálf eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf í sömu sprautunni eða hettuglasi.

1) Undirbúningur

Þvoðu hendur vandlega.
Raðaðu eftirfarandi á hreint yfirborð.

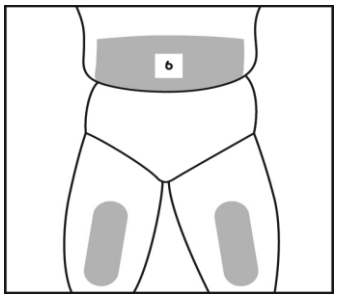
- Einni áfylltri sprautu með Humira til inndælingar.
- Einni sprittþurrku.



Skoðaðu fyrningardagsetninguna sem er á sprautunni. Ekki nota lyfið eftir mánuðinn og árið sem þar kemur fram.

2) Val og undirbúningur á stungustað

Veldu stað á læri eða kviðnum.



Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

- Ekki gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marin eða hörð. Það getur gefið til kynna að um sýkingu sé að ræða.
- Þurrkaðu stungustaðinn með hringhreyfingu, með sprittþurrkunni sem fylgir.
- Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

3) Inndæling Humira

- Hristið EKKI sprautuna.
- Fjarlægið hettuna af nálinni á sprautunni og varist að snerta nálina eða að nálin snerti nokkurt yfirborð.
- Með annarri hendinni á að taka varlega um hreint svæði húðarinnar og halda ákveðið í það.

- Haldið sprautunni í 45 gráðu halla við húðina með hinni hendinni og látið opið snúa upp.

- Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið í gegnum húðina.
- Sleppið húðinni.
- Ýtið á stimpilinn til að dæla inn lausninni. Tekið getur frá 2 til 5 sekúndum að tæma sprautuna.
- Þegar sprautan hefur verið tæmd skal draga nálina úr húðinni með því að halda henni í sama halla og þegar henni var stungið inn.
- Haltu sprautunni í annarri hendinni og renndu ytri hlífinni yfir óvarða nálina með hinni hendinni, þar til hlífin festist á réttum stað.
- Notaðu þumalfingurinn eða bút af grisju til að þrýsta á stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur komið fram. Ekki nudda stungustaðinn. Notið plástur ef þarf.

4) Förgun

- **ALDREI** má nota Humira sprautu aftur. **ALDREI** má setja hettu aftur á nál.
- Eftir inndælingu Humira skal henda notuðu sprautunni strax í sérstakt ílát í samræmi við leiðbeiningar læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- Geymið ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta hann vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira

Ef þú gleymir að sprauta þig með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi:
- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti

- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum.

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

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- Þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll
- hósti
- astmi
- mæði

- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- 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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör

- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

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

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

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

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím.

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

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði

- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

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

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

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Humira

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Humira áfyllta sprautu eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Humira áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 14 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Humira

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógen-fosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Humira áfylltrar sprautu og pakkningastærðir

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

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

Humira getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli (sjá kafla 4).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er ætlað til meðferðar á bólgusjúkdómunum sem lýst er hér að neðan:
- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sóraliðabólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira til meðferðar við iktsýkinni.

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

Sýnt hefur verið fram á að Humira hægir á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Humira notað með metotrexati. Nota má Humira eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar.

Humira er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að þér verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

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

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

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Humira er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Sýnt hefur verið fram á að Humira hægir á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

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

Humira er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Humira 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 Humira.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Humira er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Humira notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Humira er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6 til 17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Fáist ekki næg svörun við þeim lyfjum verður Humira notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar hjá fullorðnum og börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Humira er notað til meðferðar hjá
- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

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

2. Áður en byrjað er að nota Humira

Ekki má nota Humira

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda virka berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum 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 lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

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

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t.berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða aðrar tækifærissýkingar og blóðsýking, og í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þær verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Humira.

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkortið. Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.

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

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

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Humira. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Humira. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

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

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fáir eða haldir áfram að fá Humira. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir, ef hægt er, áður en meðferð með Humira er hafin. Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

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

- 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 fölir eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Humira. Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Humira.
- Humira má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Nota má Humira ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

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

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Akstur og notkun véla

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

Humira inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Humira

Notaðu lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Humira ef barnið þarf aðra skammtastærð.

<u>Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.</u>

Humira er gefið með inndælingu undir húð (til notkunar undir húð). Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Humira. Nota má Humira eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

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

Börn, unglingar og fullorðnir með sjálfvakta fjölliðagigt

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

Ráðlagður skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku.

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

Ráðlagður skammtur af Humira er 40 mg aðra hverja viku

Börn, unglingar og fullorðnir með festumeinstengda liðagigt

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur af Humira er 20 mg aðra hverja viku

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira áfram eins lengi og læknirinn segir til um. Læknirinn gæti aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku eftir því hvernig svörun við lyfinu er.

Börn og unglingar með skellusóra

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 Humira er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku

Fullorðnir með graftarmyndandi svitakirtlabólgu

Venjulegur skammtur við graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

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

Ráðlagður skammtur af Humira 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 þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

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

Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku tveimur vikum síðar. Ef þörf er fyrir hraðari svörun má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar40 mg inndælingar sama dag eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Háð einstaklingsbundinni svörun má vera að læknirinn auki skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með Crohns sjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur er 40 mg í upphafi sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknir barnsins ávísi 80 mg upphafsskammti (tvær 40 mg inndælingar á sama deginum) sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 20 mg aðra hverja viku. Byggt á svörun barnsins gæti læknir barnsins aukið skammtatíðni í 20 mg vikulega.

Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 40 kg eða þyngri

Venjulegur skammtur er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi 160 mg upphafsskammti (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Byggt á svörun getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða 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. Háð einstaklingsbundinni svörun má vera að læknirinn ákveði að auka skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar með sáraristilbólgu

Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Humira 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 Humira 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 Humira eins lengi og læknirinn 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 Humira. Humira má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru minna en 30 kg að þyngd

Venjulegur skammtur af Humira 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 skammt.

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

Venjulegur skammtur af Humira 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.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

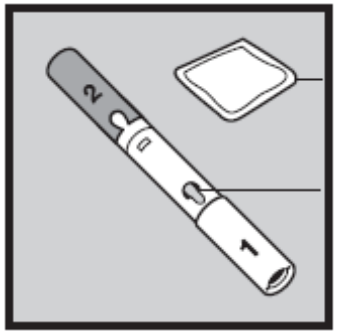
Ef þú annast sjálf/-ur inndælingu Humira

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig með áfyllta Humira lyfjapennanum. Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið. Læknirinn, eða aðstoðarmaður hans, mun kenna þér að sprauta þig. Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið. Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálfur/sjálf eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

Hvað þarf að gera áður en Humira er gefið með inndælingu undir húð?

1. Þvoðu hendur vandlega.
2. Taktu eina pakkningu með áfylltum Humira lyfjapenna úr kælinum.
3. Ekki má hrista eða missa áfyllta lyfjapennann.
4. Raðaðu eftirfarandi á hreint yfirborð.

   Einum áfylltum lyfjapenna með Humira.
   Einni sprittþurrku.

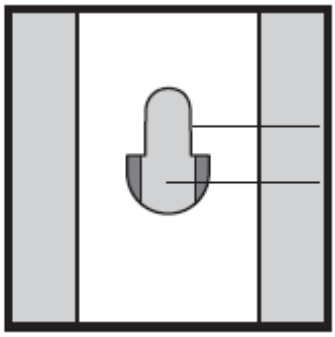


Þurrka

Gluggi

5. Skoðaðu fyrningardagsetninguna sem er á áfyllta lyfjapennanum (EXP). Ekki nota lyfið eftir mánuðinn og árið sem þar kemur fram.

6. Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að gráa lokið (merkt „1“) vísi upp. Skoðaðu útlit Humira lausnarinnar gegnum gluggann á hliðum áfyllta lyfjapennans. Hún á að vera tær og litlaus. Ef hún er skýjuð eða mislituð eða í henni eru flögur eða agnir, þá má ekki nota hana. Ekki má nota áfylltan lyfjapenna sem hefur frosið eða hefur verið geymdur þar sem sól nær að skína beint á hann. Ekki taka gráa lokið og vínrauða lokið af fyrr en **rétt áður** en sprautað er.



Gluggi

Tær vökvi í sprautu

Hvar á að sprauta lyfinu?

1. Veljið stað efst á læri eða kviðnum (að undanskildu svæðinu í kringum naflann).

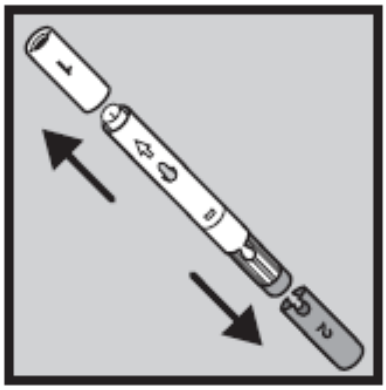
2. Skiptið um stungustað við hverja inndælingu svo svæðið verði ekki aumt. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.

3. Ekki gefa lyfið í svæði þar sem húðin er rauð, marin eða hörð. Það getur gefið til kynna að um sýkingu sé að ræða.

Hvernig á að sprauta lyfinu?

1. Þurrkið stungustaðinn með hringhreyfingu, með sprittþurrkunni sem fylgir. Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

2. Ekki taka gráa lokið og vínrauða lokið af fyrr en **rétt áður** en sprautað er. Haldið gráa hluta áfyllta lyfjapennans með annarri hendi. Haldið í miðju lyfjapennans þannig að hendin sé hvorki yfir gráa lokinu (1) né vínrauða lokinu (2). Haldið áfyllta lyfjapennanum þannig að gráa lokið (1) vísi upp. Togið gráa lokið (1) beint af, með hinni hendinni, athugið að litla svarta nálarhlífin á sprautunni hafi losnað af með lokinu og hendið því. Það er í lagi að örfáir dropar af vökva komi út um nálina. Nú kemur í ljós hvíta nálarslíðrið. Ekki reyna að snerta nálina inni í bolnum. **EKKI SETJA LOKIÐ Á AFTUR** þar sem það getur skaðað nálina.

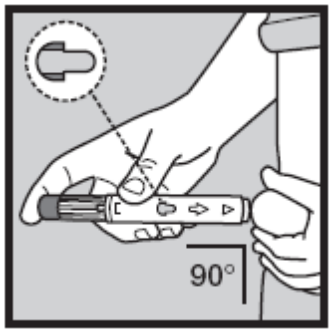


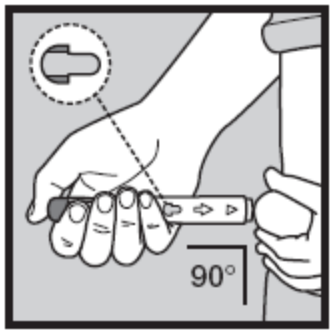
3. Togið vínrauða öryggislokið (merkt „2“) beint af þannig að vínrauði hnappurinn komi í ljós. Áfyllti lyfjapenninn er nú tilbúinn til notkunar. Ekki ýta á vínrauða hnappinn fyrr en þú ert tilbúin(n) því það veldur því að lyfið losnar. **EKKI SETJA LOKIÐ Á AFTUR vegna þess að það getur valdið því að lyfið losni.**

Inndæling lyfsins

1. Með annarri hendinni á að taka varlega um hreint svæði húðarinnar á stungustaðnum og halda ákveðið í það (sjá að neðan).
2. Haldið hvíta hluta áfyllta lyfjapennans hornrétt (90 gráður) við húðina þannig að þú sjáir gluggann. Það er eðlilegt að ein eða fleiri loftbólur sjáist í glugganum.

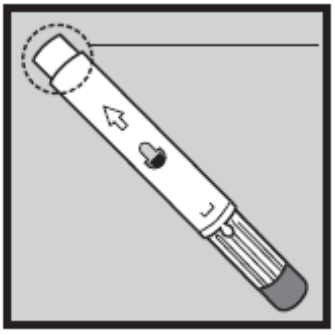
3. Haldið um bol áfyllta lyfjapennans, þrýstið örlítið niður á stungustaðinn (haldið á réttum stað án þess að hreyfa).
4. Þrýstið á vínrauða hnappinn efst á lyfjapennanum með vísifingri eða þumalfingri, þegar þú ert tilbúin(n) að hefja inndælinguna (sjá að neðan). Þú heyrir háan smell þegar nálin losnar og þú finnur litla stungu þegar nálin stingst í þig.
5. Haldið áfram að þrýsta á hnappinn og haldið áfyllta lyfjapennanum áfram á stungustaðnum með stöðugum þrýstingi í um það bil **10 sekúndur til að öllu lyfinu sé dælt inn**. Fjarlægið ekki áfyllta lyfjapennann meðan á inndælingunni stendur.



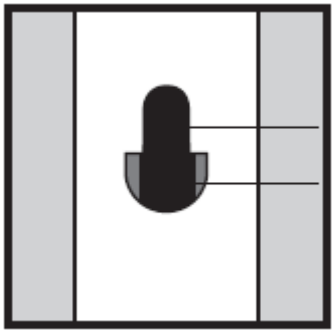


6. Þú sérð gulan bendil færast inn í gluggann meðan á inndælingunni stendur. Inndælingunni er lokið þegar guli bendillinn stöðvast. Guli bendillinn er hluti af stimpli áfyllta lyfjapennans. Ef guli bendillinn sést ekki í glugganum hefur stimpillinn ekki gengið nægjanlega inn í sprautuna og því er inndælingunni ekki lokið.

7. Losið áfyllta lyfjapennann beint út frá stungustaðnum. Hvíta nálarslíðrið færist niður yfir nálina og festist fyrir ofan nálaroddinn. Reynið ekki að snerta nálina. Hvíta nálarslíðrið er til þess að koma í veg fyrir að þú snertir nálina.



Hvítt nálarslíður



Gluggi

Gulur bendill sjáanlegur

8. Smá blæðing getur komið fram á stungustaðnum. Notið bómullarhnoðra eða bút af grisju til að þrýsta á stungustaðinn í 10 sekúndur. Ekki nudda stungustaðinn. Notið plástur ef þarf.

Förgun þess sem notað var við inndælinguna

Notið hvern áfylltan lyfjapenna einungis við eina inndælingu. Settu hvorugt lokið aftur á áfyllta lyfjapennann.
Eftir inndælingu með Humira skaltu strax henda notaða áfyllta lyfjapennanum í sérstakt ílát í samræmi við leiðbeiningar læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
Geymið ílátið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður:

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðinginn og láta hann vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða áfyllta lyfjapennann ávallt með þér, jafnvel þótt hann sé tómur.

Ef gleymist að nota Humira:

Ef þú gleymir að sprauta þig með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar:
- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi:
- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot

- verkir í beinagrindarvöðvum.

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

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- Þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur
- hiti

- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- 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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

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

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B

- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

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

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím.

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

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

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

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

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Humira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Humira áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 14 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í 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

Hvað inniheldur Humira

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, natríumtvíhýdrógen-fosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, natríumklóríð, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Humira áfyllts lyfjapenna og pakkningastærðir

Humira 40 mg stungulyf lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Humira áfyllti lyfjapenninn er einnota, grár og vínrauður lyfjapenni og í honum er sprauta úr gleri sem inniheldur adalimumab lausn. Á lyfjapennanum eru tvö lok, annað er grátt og merkt „1“ og hitt er vínrautt og merkt „2“. Á báðum hliðum lyfjapennans er gluggi þar sem hægt er að sjá Humira lausnina inni í sprautunni.

Hver pakkning af Humira áfylltum lyfjapenna inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfyllta lyfjapenna. Með pakkningunni með 1 áfylltum lyfjapenna fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara). Með pakkningum með 2,

4 og 6 áfylltum lyfjapennum fylgir 1 sprittþurrka hverjum lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Humira getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

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

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Inndæling Humira

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er til meðferðar á
- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sóraliðabólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

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

Humira getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Læknirinn ákveður hvort Humira verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri. Vera kann að þér verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Læknirinn ákveður hvort Humira verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast beinum.

Humira er notað til meðferðar á festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

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

Humira er notað til meðferðar á alvarlegri hryggikt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Humira er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Humira getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum og
- alvarlegum langvinnum 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

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.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabóglu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Humira getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúdkómsins 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 Humira.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúdkómi hjá börnum á aldrinum 6-17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Humira er notað til meðferðar hjá
- fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

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

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

2. Áður en byrjað er að nota Humira

Ekki má nota Humira:

- Ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef þú ert með virka berkla eða aðra alvarlega sýkingu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál.

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

Ofnæmisviðbrögð

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira 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
    - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

  Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Humira í einhvern tíma.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.

- Segðu lækninum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Humira er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Humira stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Humira.

    - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
    - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
    - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Lifrarbólga B

- Segðu lækninum frá því ef þú berð í þér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
    - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrarbólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Humira valdið því að veiran verði virk á ný.
    - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef þú notar Humira. 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 fáir eða haldir áfram að fá Humira. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira.

    - Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni.
    - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Humira er hafin.
    - Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Humira skammtinn á

meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka.

    - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbameinsem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
    - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
    - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Humira.
    - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira.
    - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Humira.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Þú skalt ekki nota Humira með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:
- anakinra
- abatacept.

Nota má Humira ásamt:
- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (t.d. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Humira getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Humira.

3. Hvernig nota á Humira

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

Ráðlagðir skammtar Humira fyrir hverja samþykkta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Humira ef barnið þarf aðra skammtastærð.

Iktsýki, sóraliðbólga, hryggikt eða áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Humira. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Humira eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Humira, getur læknirinn ákveðið að gefa Humira 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Festumeinstengd liðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 20 mg, fylgt á eftir með 20 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

	Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Humira. Humira má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Humira skuli háttað eru í kafla 7 „Inndæling Humira“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður:

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta þá vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira:

Ef þú gleymir að sprauta þig með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Humira.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum.

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

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt

- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- 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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti (titringur)
- taugakvilli (röskun í taugum)
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki

- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (bólgið andlit)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

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

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum (göt í þörmum)
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (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 (bólgið andlit) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita

- hækkuð lifrarensím.

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

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

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

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Humira

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Humira áfyllta sprautu eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Humira áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 14 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Humira

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Humira áfylltrar sprautu og pakkningastærðir

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af lausn.

Humira áfyllta sprautan er úr gleri og inniheldur adalimumab lausn.
Hver pakkning inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfylltar sprautur ætlaðar sjúklingi til notkunar ásamt 1, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Humira getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

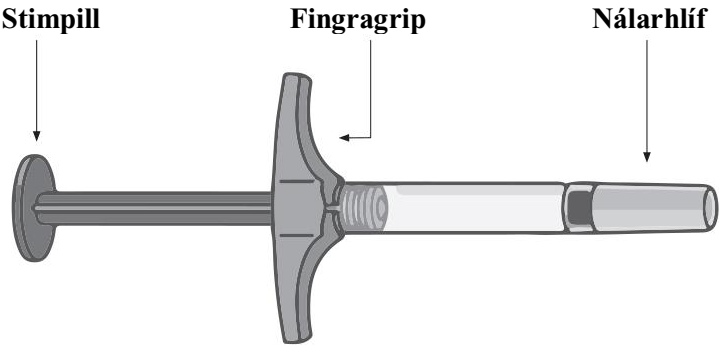
Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

7. Inndæling Humira

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig þú átt að sprauta þig undir húð með áfylltu Humira sprautunni. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hverja áfyllta sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

Humira áfyllt sprauta

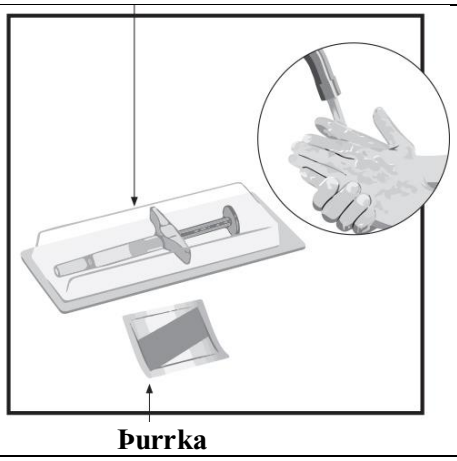


Ekki á að nota áfylltu sprautuna heldur hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing ef

- lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna (EXP)
- lausnin hefur frosið eða verið skilin eftir í beinu sólarljósi
- áfyllta sprautan hefur dottið eða brotnað

Ekki á að taka nálarhlífina af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Humira þar sem börn hvorki ná til né sjá.

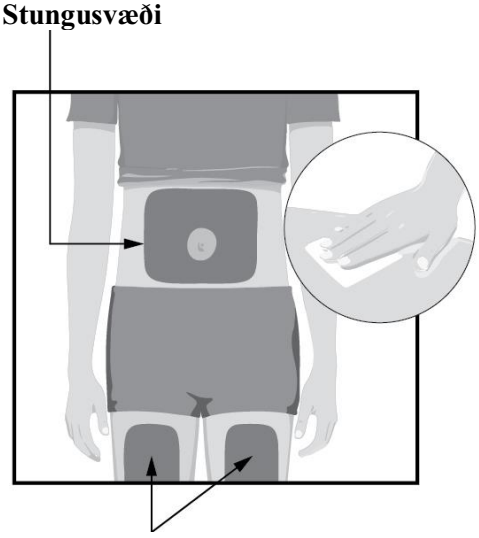
SKREF 1 Taktu Humira úr kæli. Láttu Humira vera við stofuhita í **15 til 30 mínútur** fyrir inndælingu. • **Ekki** fjarlægja nálarhlífina meðan Humira er látið ná stofuhita • **Ekki** hita Humira á nokkurn hátt. Til dæmis **má ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni	
SKREF 2 **Sprauta**	Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP). **Ekki** á að nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu (EXP). Komdu eftirfarandi fyrir á hreinu og sléttu yfirborði • Einni einnota áfylltri sprautu og • Einni sprittþurrku



Þvoðu hendur og þurrkaðu.

SKREF 3

Stungusvæði



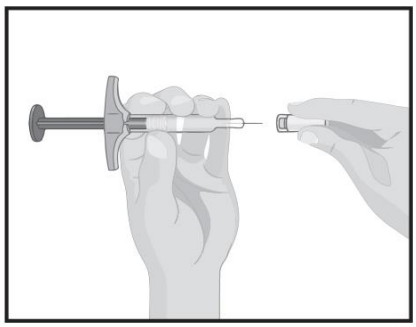
Veldu stungustað:

- Á framanverðu læri eða
- Á kvið að minnsta kosti 5 cm frá nafla
- Að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað

Þurrkaðu stungustað með hringlaga hreyfingu með sprittþurrku.

- **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt
- **Ekki** dæla lyfinu í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með örvef, slitin eða svæði með skellusóra.

SKREF 4



Haltu áfylltu sprautunni í annarri hendinni.

Skoðaðu vökvann í áfylltu sprautunni.

- Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og litlaus
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið eða brotnað

Dragðu nálarhlífina varlega beint af með hinni hendinni. Fleygðu nálarhlífinni. Ekki setja hana á aftur.

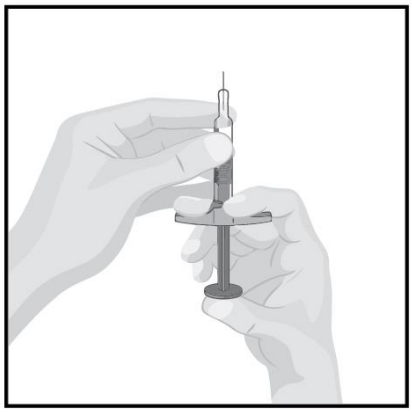
- **Ekki** snerta nálina með fingrunum eða láta nálina snerta neitt

SKREF 5

Haltu á áfylltu sprautunni þannig að nálin vísi upp.

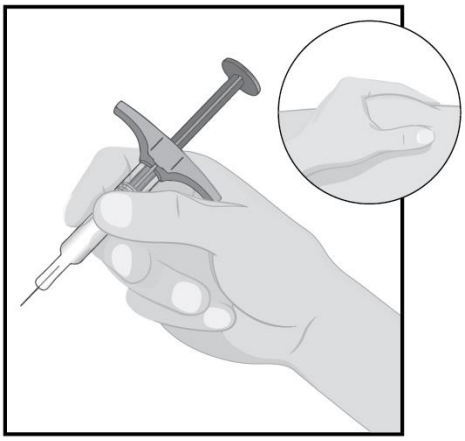
- Haltu áfylltu sprautunni í augnhæð með annarri hendinni svo þú sjáir loftið í áfylltu sprautunni

Ýttu stimplinum rólega til að þrýsta lofti út um nálina.



- Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina

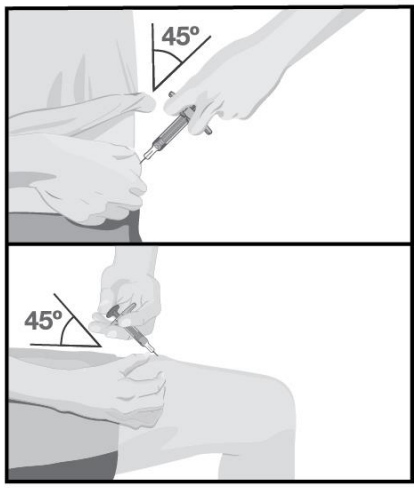
SKREF 6



Haltu um bol áfylltu sprautunnar með þumalfingri og vísifingri, eins og haldið er á blýanti.

Taktu um húðina á stungustað með hinni hendinni til að mynda húðfellingu og haltu fast.

SKREF 7



Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið inn í húðina með u.þ.b. 45 gráðu halla.

- Eftir að nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni sem þú heldur um.

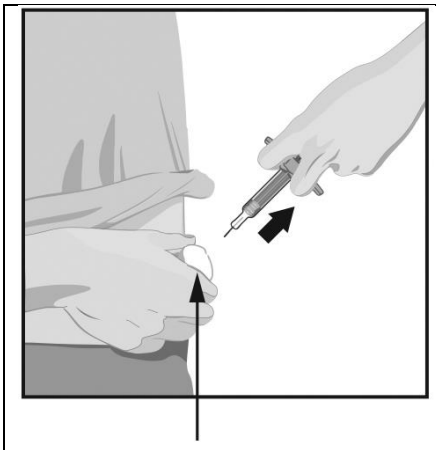
Ýttu stimplinum rólega inn þar til öllum vökvanum hefur verið dælt og áfyllta sprautan er tóm.

SKREF 8

Þegar inndælingunni er lokið taktu nálina rólega úr húðinni á meðan áfylltu sprautunni er haldið með sama hallanum.

Þegar inndælingunni er lokið skaltu setja bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.

- **Ekki** nudda
- Lítilsháttar blæðing á stungustaðnum er eðlileg



Bómullarhnoðri

SKREF 9

Fleygðu notaðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings. **Aldrei** má setja nálarhlífina á aftur.

- **Ekki** setja áfylltu sprautuna í endurvinnslu eða fleygja með heimilissorpi
- Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum **ávallt** þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Nálarhlífinni, sprittþurrkum, bómullarhnoðrum eða grisjum, þynnum og umbúðum má fleygja með heimilissorpi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Inndæling Humira

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er til meðferðar á
- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sóraliðbólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

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

Humira getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Læknirinn ákveður hvort Humira verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Læknirinn ákveður hvort Humira verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sinar tengjast beinum.

Humira er notað til meðferðar á festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

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

Humira er notað til meðferðar á alvarlegri hryggikt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Humira er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Humira getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum og
- alvarlegum langvinnum 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

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.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum frá 12 ára aldri.

Humira getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Humira er notað til meðferðar hjá
- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Humira dregur úr þessum bólgum.
Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

2. Áður en byrjað er að nota Humira

Ekki má nota Humira

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytutilfinningu, tannvandamál.

- ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

Ofnæmisviðbrögð

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira 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
    - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Humira í einhvern tíma.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.

- Segðu lækninum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Humira er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Humira stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Humira.

    - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
    - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
    - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Lifrarbólga B

- Segðu lækninum frá því ef þú berð í þér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
    - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrarbólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Humira valdið því að veiran verði virk á ný.
    - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef þú notar Humira. 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 fáir eða haldir áfram að fá Humira. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira.
    - Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni.
    - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Humira er hafin.
    - Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Humira skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka.

    - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
    - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
    - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Humira.
    - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira.
    - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Humira.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Þú skalt ekki nota Humira með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:
- anakinra
- abatacept.

Nota má Humira ásamt:
- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Humira á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Humira getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Humira.

3. Hvernig nota á Humira

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

Ráðlagðir skammtar Humira fyrir hverja samþykkta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Humira ef barnið þarf aðra skammtastærð.

Iktsýki, sóraliðbólga, hryggikt eða áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Humira. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Humira eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Humira, getur læknirinn ákveðið að gefa Humira 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar eldri en 13 ára og fullorðnir	40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Festumeinstengd liðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 20 mg, fylgt á eftir með 20 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Ráðlagt er að þú notir sótthreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

Crohns sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

	Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

	Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Humira. Humira má einnig gefa eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Humira skuli háttað eru í kafla 7 „Inndæling Humira“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira

Ef þú gleymir að sprauta þig með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Humira.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum

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

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur

- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- 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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti

- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur

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

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun

- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

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

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

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Humira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Humira áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 14 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í 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

Hvað inniheldur Humira

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Humira áfyllts lyfjapenna og pakkningastærðir

Humira 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af lausn.

Humira áfyllti lyfjapenninn er einnota, grár og vínrauður lyfjapenni og í honum er sprauta úr gleri sem inniheldur Humira. Á lyfjapennanum eru tvö lok, annað er grátt og merkt „1“ og hitt er vínrautt og merkt „2“. Á báðum hliðum lyfjapennans er gluggi þar sem hægt er að sjá Humira lausnina inni í sprautunni.

Hver pakkning af Humira áfylltum lyfjapenna inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfyllta lyfjapenna. Með pakkningunni með 1 áfylltum lyfjapenna fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara). Með pakkningum með 2, 4 og 6 áfylltum lyfjapennum fylgir 1 sprittþurrka hverjum lyfjapenna. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Humira getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

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

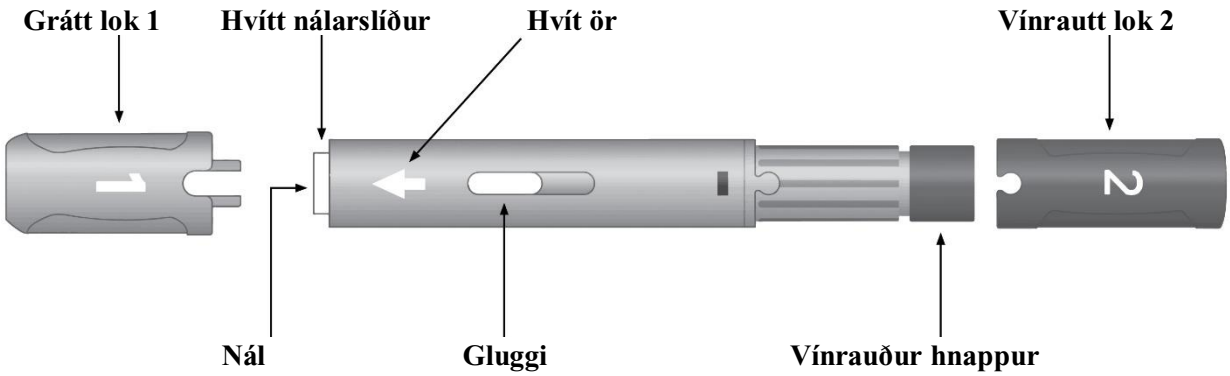
Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

7. Inndæling Humira

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig undir húð með áfyllta Humira lyfjapennanum. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hvern áfylltan lyfjapenna aðeins fyrir eina inndælingu.

Humira áfylltur lyfjapenni



Ekki á að nota áfyllta lyfjapennann heldur hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing ef

- lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna (EXP)
- lausnin hefur frosið eða verið skilin eftir í beinni sól
- áfyllti lyfjapenninn hefur dottið eða brotnað

Ekki á að taka lokin af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Humira þar sem börn hvorki ná til né sjá.

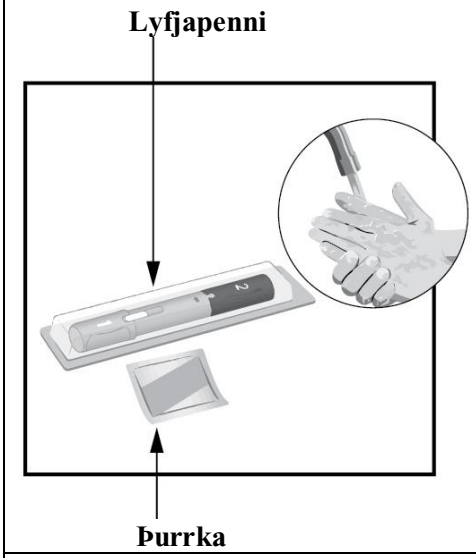
SKREF 1

Taktu Humira úr kæli.

Láttu Humira vera við stofuhita í **15 til 30 mínútur** fyrir inndælingu.

- **Ekki** fjarlægja gráa eða vínrauða lokið meðan Humira er látið ná stofuhita
- **Ekki** hita Humira á nokkurn hátt. Til dæmis **má ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni

SKREF 2



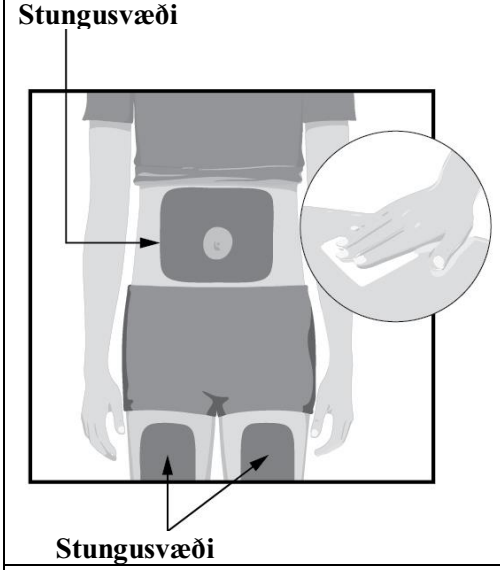
Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP). **Ekki** á að nota áfyllta lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu (EXP).

Komdu eftirfarandi fyrir á hreinu og sléttu yfirborði

- Einum einnota áfylltum lyfjapenna og
- Einni sprittþurrku

Þvoðu hendur og þurrkaðu.

SKREF 3



Veldu stungustað:

- Á framanverðu læri eða
- Á kvið að minnsta kosti 5 cm frá nafla
- Að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað

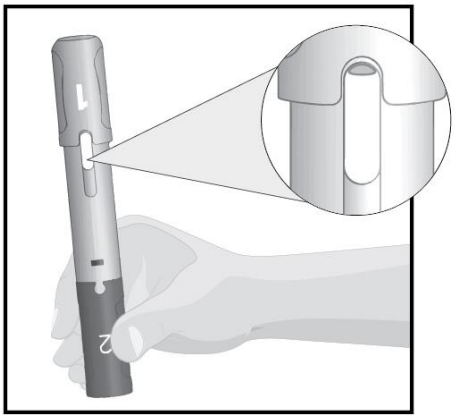
Þurrkaðu stungustað með hringlaga hreyfingu með sprittþurrku.

- **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt
- **Ekki** dæla lyfinu í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með örvef, slitin eða svæði með skellusóra.

SKREF 4

Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að gráa lokið (1) snúi upp.

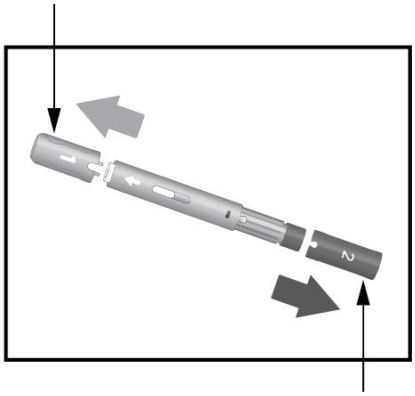
Skoðaðu í gluggann.



- Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur í glugganum
- Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og litlaus
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eða brotnað

SKREF 5

Lok 1



Lok 2

Togaðu gráa lokið (1) beint af. Fleygðu því. Ekki setja það aftur á.

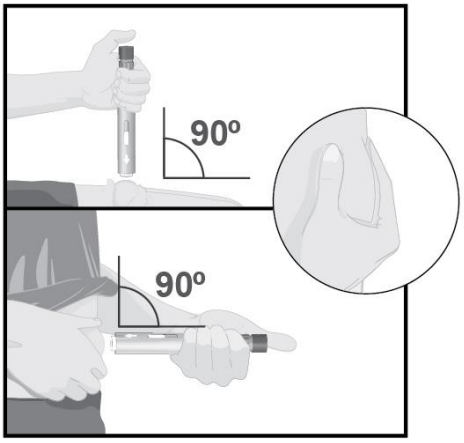
- Gáðu hvort litla svarta nálarhlífin á sprautunni hafi ekki losnað af með lokinu
- Það er eðlilegt að örfáir dropar af vökva komi út um nálina

Togaðu vínrauða lokið (2) beint af. Fleygðu því. Ekki setja það aftur á.

Áfyllti lyfjapenninn er nú tilbúinn til notkunar.

Snúðu áfyllta lyfjapennanum þannig að hvíta örin vísi í átt að stungustað.

SKREF 6



Gríptu um húðina á stungustað með hinni hendinni til að mynda húðfellingu og haltu fast þar til inndælingu er lokið.

Láttu hvítu örina vísa í átt að stungustað (á læri eða kvið).

Láttu hvíta nálarslíðrið hornrétt **(90˚horn)** á stungustað.

Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að þú getir séð gluggann.

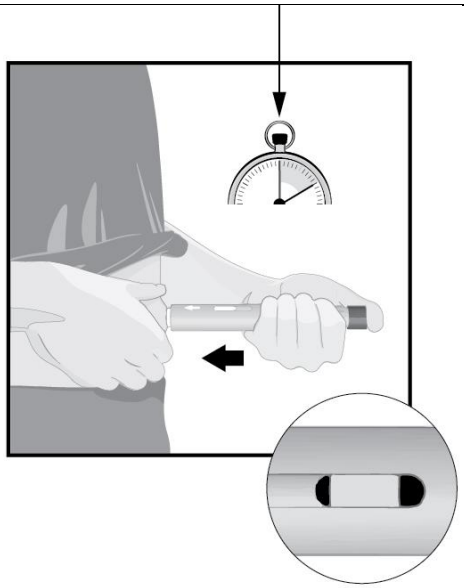
Ekki þrýsta á vínrauða hnappinn fyrr en þú ert tilbúin(n) fyrir inndælinguna.

SKREF 7

10 sekúndur

Þrýstu áfyllta lyfjapennanum ákveðið á stungustaðinn áður en þú byrjar inndælinguna.
Haltu áfram að þrýsta til að koma í veg fyrir að áfyllti lyfjapenninn færist frá húðinni á meðan inndælingu stendur.

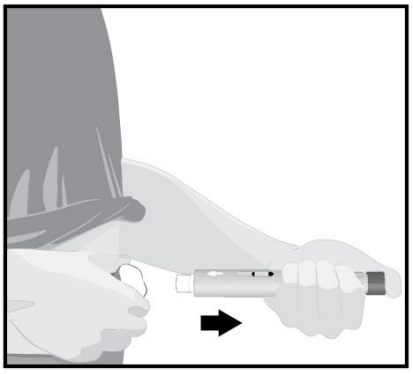
Þrýstu á vínrauða hnappinn og teldu rólega í **10** sekúndur.



- Hár „**smellur“** er til merkis um að inndælingin hefur hafist
- **Þrýstu** áfyllta lyfjapennanum **áfram ákveðið** á stungustaðinn þar til inndælingu er lokið.

Inndælingunni er lokið þegar guli bendillinn er hættur að hreyfast.

SKREF 8



Þegar inndælingunni er lokið taktu lyfjapennann rólega frá húðinni. Hvíta nálarslíðrið hylur nú nálaroddinn.

- Dálítill vökvi á stungustað er eðlilegur

Ef meiri vökvi en fáeinir dropar eru á stungustaðnum skaltu hafa samband við lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Þegar inndælingunni er lokið skaltu setja bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.

- **Ekki** nudda
- Lítilsháttar blæðing á stungustaðnum er eðlileg

SKREF 9

Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

- **Ekki** setja áfyllta lyfjapennann í endurvinnslu eða fleygja með heimilissorpi
- Geymdu áfyllta lyfjapennann og ílátið með notuðum lyfjapennum **ávallt** þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Lokunum, sprittþurrkum, bómullarhnoðrum eða grisjum, þynnum og umbúðum má fleygja með heimilissorpi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Inndæling Humira

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.
Humira er til meðferðar á
- Iktsýki
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

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

Humira getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Læknirinn ákveður hvort Humira verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Humira er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Humira getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegum til alvarlegs Crohns sjúkdóms hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum til alvarlegs Crohns sjúkdóms hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Humira er notað til meðferðar hjá
- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Humira dregur úr þessum bólgum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

2. Áður en byrjað er að nota Humira

Ekki má nota Humira:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytutilfinningu, tannvandamál.

- ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

<u>Ofnæmisviðbrögð</u>

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

<u>Sýkingar</u>

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira 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
    - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Humira í einhvern tíma.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.

- Segðu lækninum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Humira er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Humira stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Humira.

    - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
    - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
    - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Lifrarbólga B

- Segðu lækninum frá því ef þú berð í þér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.

    - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrarbólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Humira valdið því að veiran verði virk á ný.
    - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef þú notar Humira. 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 fáir eða haldir áfram að fá Humira. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú

færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira.
    - Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni.
    - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Humira er hafin.
    - Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Humira skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka.
    - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
    - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
    - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Humira.
    - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira.
    - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem

eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Humira.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Þú skalt ekki nota Humira með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:
- anakinra
- abatacept.

Nota má Humira ásamt:
- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Humira á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Humira getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Humira.

3. Hvernig nota á Humira

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

Ráðlagðir skammtar Humira fyrir hverja samþykkta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Humira ef þú þarft annan skammt.

Iktsýki		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Humira. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Humira eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Humira, getur læknirinn ákveðið að gefa Humira 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

		Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

	Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Humira. Humira má einnig gefa eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Humira skuli háttað eru í kafla 7 „Inndæling Humira“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira

Ef þú gleymir að sprauta þig með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Humira.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.y. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)

- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- tækifærissýkingar (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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

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

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Humira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Humira áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varinn gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 14 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem 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

Humira inniheldur

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Humira áfylltrar sprautu og pakkningastærðir

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 80 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Humira áfyllt sprauta úr gleri sem inniheldur lausn af adalimumabi.

Humira áfyllt sprauta fæst í pakkningu sem inniheldur 1 áfyllta sprautu til notkunar handa sjúklingum með 1 sprittþurrku.

Humira getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Република България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

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

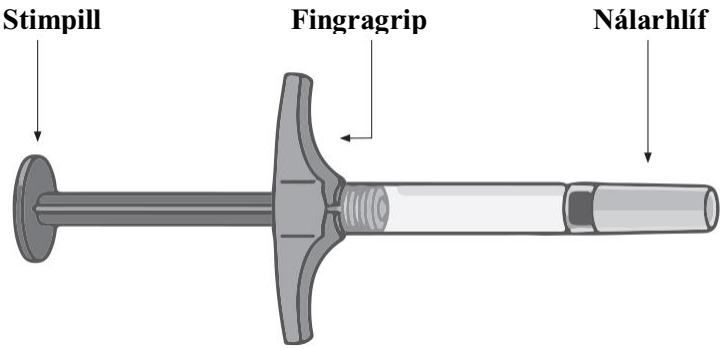
Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

7. Inndæling Humira

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig undir húð með áfylltu Humira sprautunni. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hverja áfyllta sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

Humira áfyllt sprauta



Ekki á að nota áfylltu sprautuna heldur hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing ef

- lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna (EXP)
- lausnin hefur frosið eða verið skilin eftir í beinu sólarljósi
- áfyllta sprautan hefur dottið eða brotnað

Ekki á að taka nálarhlífina af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Humira þar sem börn hvorki ná til né sjá.

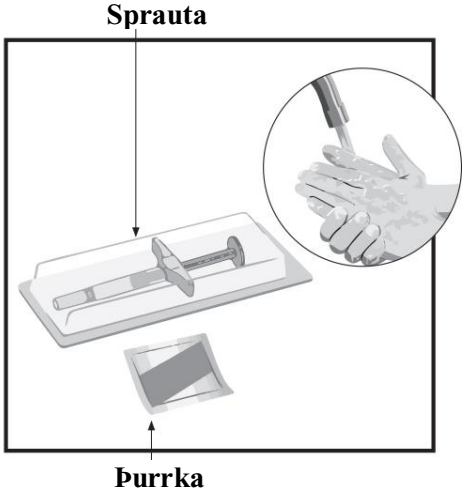
SKREF 1

Taktu Humira úr kæli.

Láttu Humira vera við stofuhita í **15 til 30 mínútur** fyrir inndælingu.

- **Ekki** fjarlægja nálarhlífina meðan Humira er látið ná stofuhita
- **Ekki** hita Humira á nokkurn hátt. Til dæmis **má ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni

SKREF 2



Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP). **Ekki** á að nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu (EXP).

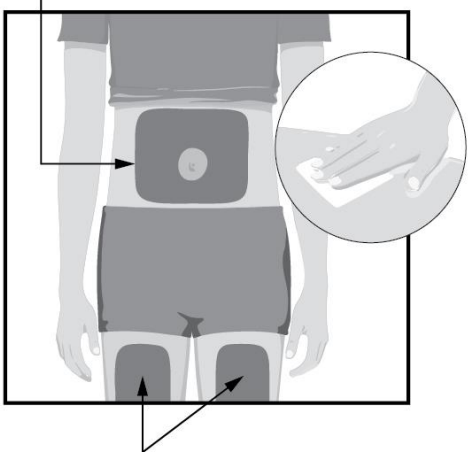
Komdu eftirfarandi fyrir á hreinu og sléttu yfirborði

- Einni einnota áfylltri sprautu og
- Einni sprittþurrku

Þvoðu hendur og þurrkaðu.

SKREF 3

Stungusvæði



Stungusvæði

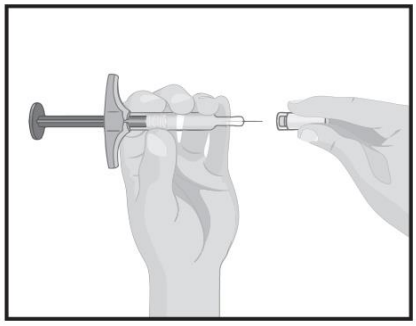
Veldu stungustað:

- Á framanverðu læri eða
- Á kvið að minnsta kosti 5 cm frá nafla
- Að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað

Þurrkaðu stungustað með hringlaga hreyfingu með sprittþurrku.

- **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt
- **Ekki** dæla lyfinu í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með örvef, slitin eða svæði með skellusóra.

SKREF 4



Haltu áfylltu sprautunni í annarri hendinni.

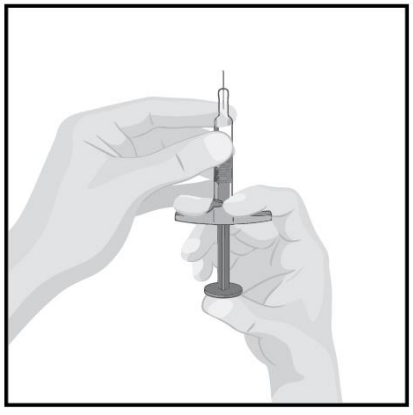
Skoðaðu vökvann í áfylltu sprautunni.

- Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og litlaus
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið eða brotnað

Dragðu nálarhlífina varlega beint af með hinni hendinni. Fleygðu nálarhlífinni. Ekki setja hana á aftur.

- **Ekki** snerta nálina með fingrunum eða láta nálina snerta neitt

SKREF 5



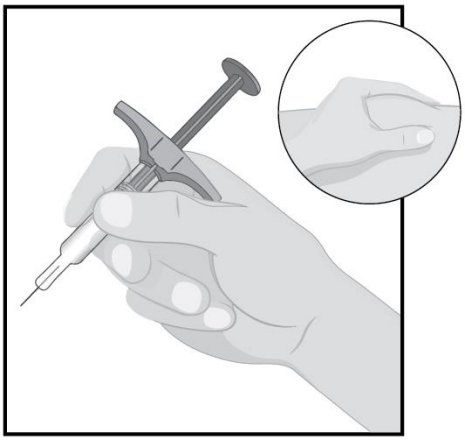
Haltu á áfylltu sprautunni þannig að nálin vísi upp.

- Haltu áfylltu sprautunni í augnhæð með annarri hendinni svo þú sjáir loftið í áfylltu sprautunni

Ýttu stimplinum rólega til að þrýsta lofti út um nálina.

- Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina

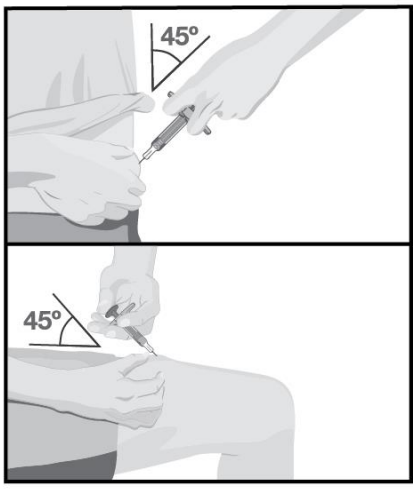
SKREF 6



Haltu um bol áfylltu sprautunnar með þumalfingri og vísifingri, eins og haldið er á blýanti.

Taktu um húðina á stungustað með hinni hendinni til að mynda húðfellingu og haltu fast.

SKREF 7

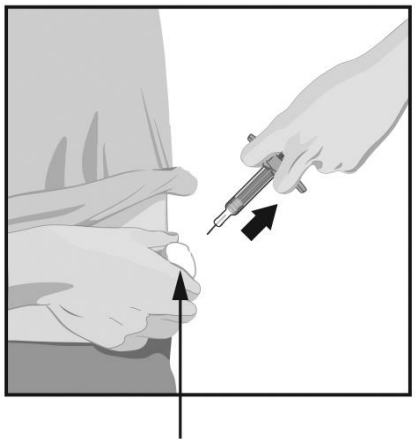


Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið inn í húðina með u.þ.b. 45 gráðu halla.

- Eftir að nálinni hefur verið stungið inn skaltu sleppa húðfellingunni sem þú heldur um.

Ýttu stimplinum rólega inn þar til öllum vökvanum hefur verið dælt og áfyllta sprautan er tóm.

SKREF 8



Bómullarhnoðri

Þegar inndælingunni er lokið taktu nálina rólega úr húðinni á meðan áfylltu sprautunni er haldið með sama hallanum.

Þegar inndælingunni er lokið skaltu setja bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.

- **Ekki** nudda
- Lítilsháttar blæðing á stungustaðnum er eðlileg

SKREF 9

Fleygðu notaðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings. **Aldrei** má setja nálarhlífina á aftur.

- **Ekki** setja áfylltu sprautuna í endurvinnslu eða fleygja með heimilissorpi
- Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum **ávallt** þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Nálarhlífinni, sprittþurrkum, bómullarhnoðrum eða grisjum, þynnum og umbúðum má fleygja með heimilissorpi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Humira og á meðan meðferð með Humira stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Humira
3. Hvernig nota á Humira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Humira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Inndæling Humira

1. Upplýsingar um Humira og við hverju það er notað

Humira inniheldur virka efnið adalimumab.

Humira er til meðferðar á
- Iktsýki
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Humira, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNFα, sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNFα, dregur Humira úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Humira er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

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

Humira getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Læknirinn ákveður hvort Humira verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Humira er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum frá 12 ára aldri.

Humira getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Humira er notað til meðferðar á
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglinum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Humira er notað til meðferðar hjá
- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Humira dregur úr þessum bólgum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Humira.

2. Áður en byrjað er að nota Humira

Ekki má nota Humira:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytutilfinningu, tannvandamál.

- ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Humira er notað.

<u>Ofnæmisviðbrögð</u>

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

<u>Sýkingar</u>

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækninum áður en notkun Humira hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækninn.

- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Humira 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
    - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Humira í einhvern tíma.

- Segðu lækninum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.

- Segðu lækninum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Humira er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Humira stendur. Mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- Mjög mikilvægt er að segja lækninum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Humira.

    - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Humira mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Humira hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
    - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
    - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.

Lifrarbólga B

- Segðu lækninum frá því ef þú berð í þér lifrarbólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
    - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrarbólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Humira valdið því að veiran verði virk á ný.
    - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja lækninum frá því ef þú notar Humira. 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 fáir eða haldir áfram að fá Humira. Segðu lækninum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Humira.

    - Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni.
    - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Humira er hafin.
    - Ef þú hefur fengið Humira á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Humira skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Humira eða aðra TNF-blokka.

    - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
    - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Humira. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota Humira. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
    - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Humira.
    - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Humira.
    - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsofnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Humira leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Humira.

Notkun annarra lyfja samhliða Humira

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

Þú skalt ekki nota Humira með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:
- anakinra
- abatacept.

Nota má Humira ásamt:
- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækninum varðandi notkun þessa lyfs.
- Humira skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Humira á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu Humira.
- Nota má Humira meðan á brjóstagjöf stendur.
- Ef þú færð Humira á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Humira á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Humira getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Humira.

3. Hvernig nota á Humira

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

Ráðlagðir skammtar Humira fyrir hverja samþykkta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Humira ef þú þarft annan skammt.

Iktsýki		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Humira. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Humira eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Humira, getur læknirinn ákveðið að gefa Humira 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar frá 12 ára aldri, a.m.k. 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Humira 40 mg aðra hverja viku, læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

		Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

	Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Humira sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	**Hve mikið á að gefa og hve oft?**	**Athugasemdir**
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Humira. Humira má einnig gefa eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Humira.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Humira er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Humira skuli háttað eru í kafla 7 „Inndæling Humira“.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú sprautar þig fyrir slysni með Humira oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tómt.

Ef gleymist að nota Humira

Ef þú gleymir að sprauta þig með Humira skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Humira

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Humira. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Humira.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Humira.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Humira:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.y. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)

- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- tækifærissýkingar (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 sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrarbólga
- endurvirkjun lifrarbólgu B
- sjálfsnæmis lifrarbólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrarbilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehýdrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði

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

- bilirúbín mælist hækkað (lifrarblóðpróf)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

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

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Humira

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Humira áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 14 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 14 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í 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

Humira inniheldur

Virka efnið er adalimumab.
Önnur innihaldsefni eru: Mannitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Humira áfylltum lyfjapenna og pakkningastærðir

Humira 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 80 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Humira áfyllti lyfjapenninn er einnota, grár og vínrauður lyfjapenni og í honum er sprauta úr gleri sem inniheldur Humira. Á lyfjapennanum eru tvö lok, annað er grátt og merkt „1“ og hitt er vínrautt og merkt „2“. Á báðum hliðum lyfjapennans er gluggi þar sem hægt er að sjá Humira lausnina inni í sprautunni.

Humira áfylltur lyfjapenni fæst í pakkningum sem innihalda:
- 1 áfylltan lyfjapenna með 2 sprittþurrkum (1 til vara).
- 3 áfyllta lyfjapenna til notkunar af sjúklingum með 4 sprittþurrkum (1 til vara).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Humira getur verið fáanlegt í hettuglasi, áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

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

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

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

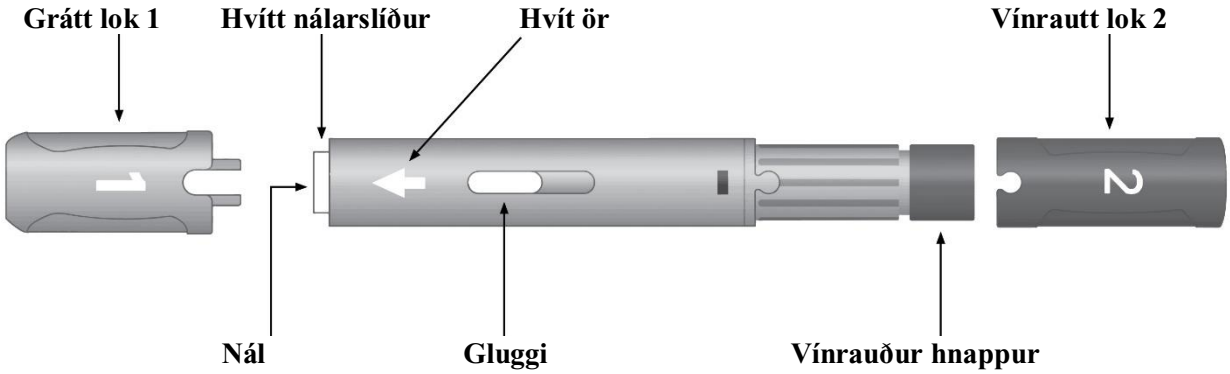
Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindraletri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

7. Inndæling Humira

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig með áfyllta Humira lyfjapennanum. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu ekki inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hvern áfylltan lyfjapenna aðeins fyrir eina inndælingu.

Humira áfylltur lyfjapenni



Ekki á að nota áfyllta lyfjapennann heldur hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing ef

- lausnin er skýjuð, mislit eða inniheldur agnir
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna (EXP)
- lausnin hefur frosið eða verið skilin eftir í beinni sól
- áfyllti lyfjapenninn hefur dottið eða brotnað

Ekki á að taka lokin af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

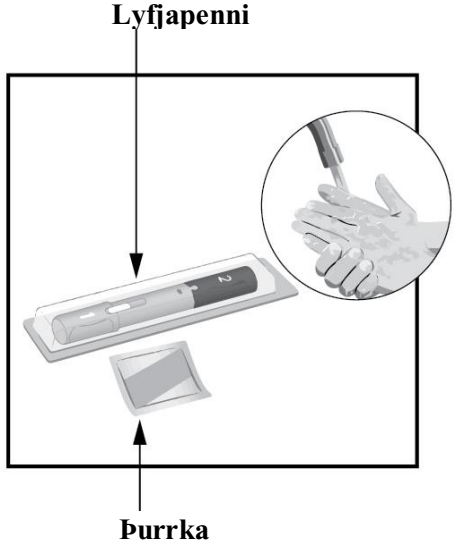
SKREF 1

Taktu Humira úr kæli.

Láttu Humira vera við stofuhita í **15 til 30 mínútur** fyrir inndælingu.

- **Ekki** fjarlægja gráa eða vínrauða lokið meðan Humira er látið ná stofuhita
- **Ekki** hita Humira á nokkurn hátt. Til dæmis **má ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni

SKREF 2



Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP). **Ekki** á að nota áfyllta lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu (EXP).

Komdu eftirfarandi fyrir á hreinu og sléttu yfirborði

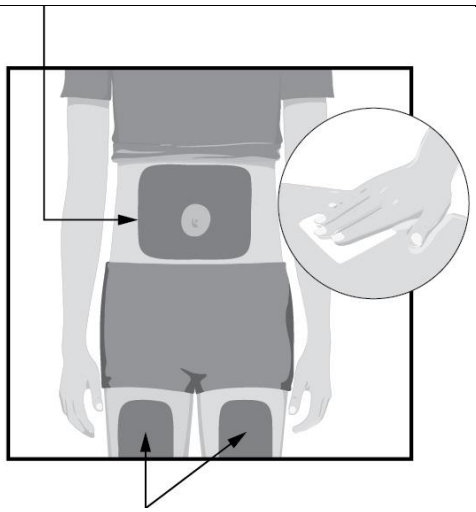
- Einum einnota áfylltum lyfjapenna og
- Einni sprittþurrku

Þvoðu hendur og þurrkaðu.

SKREF 3

Stungusvæði

Veldu stungustað:



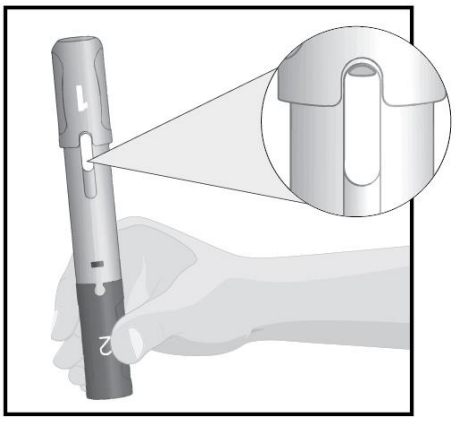
Stungusvæði

- Á framanverðu læri eða
- Á kvið að minnsta kosti 5 cm frá nafla
- Að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað

Þurrkaðu stungustað með hringlaga hreyfingu með sprittþurrku.

- **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt
- **Ekki** dæla lyfinu í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með örvef, slitin eða svæði með skellusóra.

SKREF 4



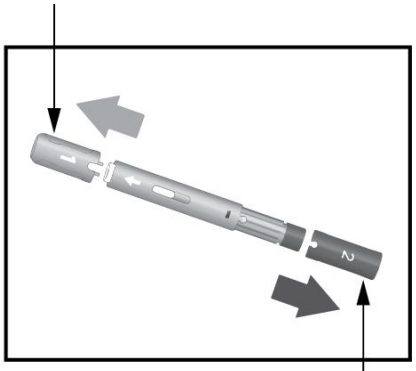
Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að gráa lokið (1) snúi upp.

Skoðaðu í gluggann.

- Það er eðlilegt að sjá eina eða fleiri loftbólur í glugganum
- Gakktu úr skugga um að lausnin sé tær og litlaus
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eða brotnað

SKREF 5

Lok 1



Lok 2

Togaðu gráa lokið (1) beint af. Fleygðu því. Ekki setja það aftur á.

- Gáðu hvort litla svarta nálarhlífin á sprautunni hafi ekki losnað af með lokinu
- Það er eðlilegt að örfáir dropar af vökva komi út um nálina

Togaðu vínrauða lokið (2) beint af. Fleygðu því. Ekki setja það aftur á.

Áfyllti lyfjapenninn er nú tilbúinn til notkunar.

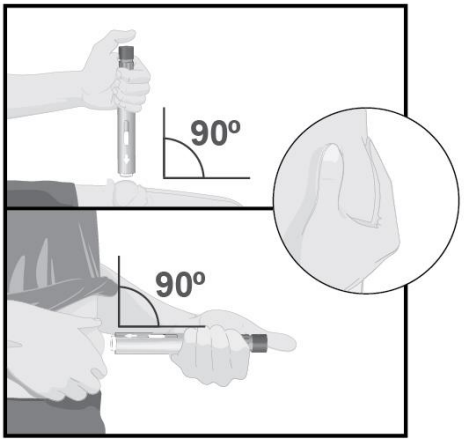
Snúðu áfyllta lyfjapennanum þannig að hvíta örin vísi í átt að stungustað.

SKREF 6

Gríptu um húðina á stungustað með hinni hendinni til að mynda húðfellingu og haltu fast þar til inndælingu er lokið.

Láttu hvítu örina vísa í átt að stungustað (á læri eða kvið).

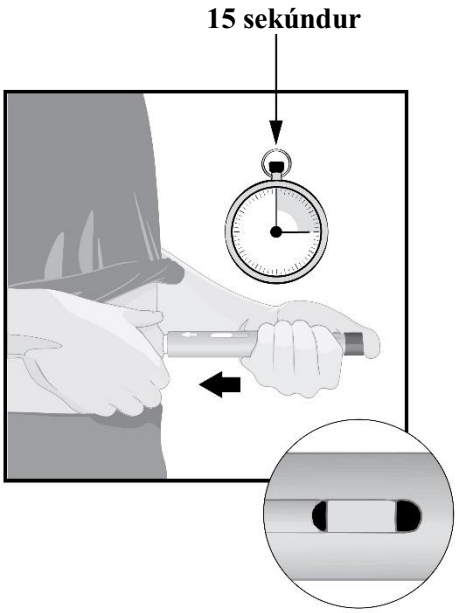
Láttu hvíta nálarslíðrið hornrétt **(90°horn)** á stungustað.



Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að þú getir séð gluggann.

Ekki þrýsta á vínrauða hnappinn fyrr en þú ert tilbúin(n) fyrir inndælinguna.

SKREF 7



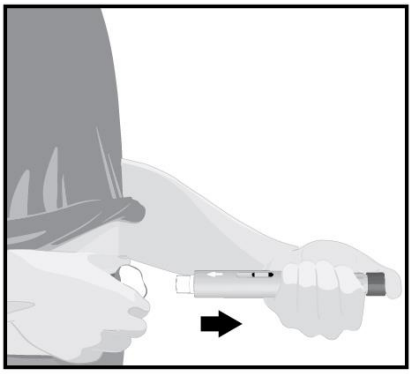
Þrýstu áfyllta lyfjapennanum ákveðið á stungustaðinn áður en þú byrjar inndælinguna.
Haltu áfram að þrýsta til að koma í veg fyrir að áfyllti lyfjapenninn færist frá húðinni á meðan inndælingu stendur.

Þrýstu á vínrauða hnappinn og teldu rólega í **15** sekúndur.

- Hár „**smellur“** er til merkis um að inndælingin hefur hafist
- **Þrýstu** áfyllta lyfjapennanum **áfram ákveðið** á stungustaðinn þar til inndælingu er lokið.

Inndælingunni er lokið þegar guli bendillinn er hættur að hreyfast.

SKREF 8



Þegar inndælingunni er lokið taktu lyfjapennann rólega frá húðinni. Hvíta nálarslíðrið hylur nú nálaroddinn.

- Dálítill vökvi á stungustað er eðlilegur

Ef meiri vökvi en fáeinir dropar eru á stungustaðnum skaltu hafa samband við lækninn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Þegar inndælingunni er lokið skaltu setja bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn.

- **Ekki** nudda
- Lítilsháttar blæðing á stungustaðnum er eðlileg

SKREF 9

Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

- **Ekki** setja áfyllta lyfjapennann í endurvinnslu eða fleygja með heimilissorpi
- Geymdu áfyllta lyfjapennann og ílátið með notuðum lyfjapennum **ávallt** þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Lokunum, sprittþurrkum, bómullarhnoðrum eða grisjum, þynnum og umbúðum má fleygja með heimilissorpi.