

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

## 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

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

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 20,0 mg af sorbitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)  
Tær til ópallýsandi, litlaus til ljósbrún lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Iktsýki

Imraldi ásamt metotrexati er ætlað til:

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

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

Sjálfvakin liðdagigt hjá börnum

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

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

#### *Festumeinstengd liðagigt*

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

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

##### *Hryggikt*

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

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

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

#### Sóraliðbólga

Imraldi er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi.

Í ljós hefur komið að adalimumab hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum í útlimum, samkvæmt röntgenmyndum hjá sjúklingum með samhverfar fjöliliða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir starfsvirkni (physical function).

#### Sóri

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

#### Skellusóri hjá börnum

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi er ætlað til meðferðar við miðlægni, baklægni 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

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

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

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

### Skammtar

#### *Iktsýki*

Ráðlagður skammtur Imraldi 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 Imraldi.

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

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

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

### Skammtahlé

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

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

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

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

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

### *Sóri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi fyrir 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 Imraldi 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.

### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að sjúklingurinn noti útvortis sóthreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Imraldi 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 Imraldi 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).

### *Crohns sjúkdómur*

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Imraldi 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 Imraldi og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Imraldi að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

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

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

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

### *Sáraristilbólga*

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

### *Æðahjúpsbólga*

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

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skammti.

#### *Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi*

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

#### *Börn*

Imraldi áfyllt sprauta og áfylltur lyfjapenni fást aðeins með 40 mg skammti. Því er ekki hægt að nota Imraldi áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa minna magn en fullan 40 mg skammt. Ef nauðsynlegt er að nota annan skammt skal nota aðrar gerðir lyfsins sem bjóða upp á slíkt.

### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

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

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

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

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

### Festumeinstengd liðagigt

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

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

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

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

### Skellusóri hjá börnum

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

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

<b>Þyngd sjúklings</b>	<b>Skammtaáætlun</b>
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 Imraldi skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

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

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi stendur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sóttþreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Imraldi stendur.

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

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

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

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

### Crohns sjúkdómur hjá börnum



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

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

Þyngd sjúklinga	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul>	20 mg aðra hverja viku
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2</li> </ul>	40 mg aðra hverja viku

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

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

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

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

#### *Sáraristilbólga hjá börnum*

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

**Tafla 5: Imraldi skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu**

Þyngd sjúklings	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi) og</li> <li>• 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)</li> </ul>	• 40 mg aðra hverja viku
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi)</li> </ul>	• 80 mg aðra hverja viku

\* Börn sem ná 18 ára aldri meðan á meðferð með Imraldi 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 Imraldi á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

*Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgujúkdómur þ.m.t. hryggikt*

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

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

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

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

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

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

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

### Lyfjagjöf

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

Hægt er að fá 40 mg áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa sjúklingum til þess að gefa heilan 40 mg skammt.

### **4.3 Frábendingar**

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

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

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

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

#### Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

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

### *Alvarlegar sýkingar*

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

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

### *Berklar*

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

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

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

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Imraldi 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 liggir fyrir.

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

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

### *Aðrar tækifærissýkingar*

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

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

### Endurvirkjun lifrabólgu B

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

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

### Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumabi meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi m.a. heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu, og útlægan afmýlingarsjúkdóm m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Imraldi handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Imraldi 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 Imraldi er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að meta hvort undirliggjandi eða nýjar afmýlingarraskanir eru til staðar.

### Ofnæmi

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

## Ónæmisbæling

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

### Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF-blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eitilæxla, meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Þetta er hins vegar mjög sjaldgæft. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum á meðferð með TNF-blokkum. Aukin undirliggjandi hættu er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli 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, unglíngum og ungmönnum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst  $\leq 18$  ára aldur), þar með talið adalimumabi eftir markaðssetningu lyfsins. Í um það bil helmingi tilvikanna var um að ræða eitilæxli. Í hinum tilvikunum sem greint var frá var um að ræða 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 unglíngum á meðferð með TNF-blokkum.

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

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

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

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

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

## Áhrif á blóðmynd

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

## Bólusetningar

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

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

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

## Hjartabilun

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

## Sjálfsöfnæmi

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

## Samtímis gjöf sjúkdómstemplandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

## Skurðaðgerðir

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

eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

### Teppa í smágirni

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

### Aldraðir

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

### Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

### Hjálparefni með þekkta verkun

#### *Sorbitól*

Lyfið inniheldur 20 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaþjól skulu ekki nota lyfið.

#### *Natríum*

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

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

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

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

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

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

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

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

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

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

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

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



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

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

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra geta haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini.

Einnig hefur verið greint frá banvænum og lífshættulegum sýkingum (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingum og berklum), endurvirkjun lifrabólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

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

### *Börn*

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

### Tafla yfir aukaverkanir

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

**Tafla 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, skútubólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og influensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvæf (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannskýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta <sup>1)</sup> , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) <sup>1)</sup> , Kaposi-sarkmei
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 <sup>1)</sup> , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi <sup>1)</sup>

<b>Líffæri</b>	<b>Tíðni</b>	<b>Aukaverkun</b>
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi
Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun) mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall <sup>1)</sup> , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) <sup>1)</sup>
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep <sup>1)</sup> , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek <sup>1)</sup> , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi <sup>1)</sup>
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B <sup>1)</sup> sjálfsmæmislifrabólga <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabílun <sup>1)</sup>
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmopplantar pustular psoriasis)) <sup>1)</sup> , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlós <sup>1)</sup> , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>1)</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>1)</sup> , æðabólga í húð <sup>1)</sup> , húðskæningur (lichenoid skin reaction) <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð <sup>1)</sup>
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum <sup>1)</sup>
Nýru og þvafæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, búgur, hiti <sup>1)</sup>
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehydrogenasi í blóði.

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning <sup>2)</sup>
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

<sup>1)</sup> þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

### Æðahjúpsbólga

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

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Aukaverkanir á íkomustað*

Í lykilsamanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9 % sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Imraldi, einkenni frá stungustað (roða og/eða kláða, blæðingu, verk eða þota), 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 lykilsamanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota adalimumab eftir að sýkingin gekk til baka.

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

Í samanburðarrannsóknnum og opnum rannsóknnum hjá fullorðnum og börnum á adalimumabi hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidiomyces, 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 rannsóknnum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í

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

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

Þegar teknar voru saman upplýsingar úr þessum rannsóknum og opnum framlengdum rannsóknum sem enn standa yfir og er lokið þar sem miðgildi meðferðarlengdar er um það bil 3,3 ár, fjöldi sjúklinga er 6.427 og meðferðin nær yfir 26.439 sjúklingsár er hlutfall illkynja sjúkdóma, annarra en eítílæxla 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 eítílæxla er um það bil 1,3 fyrir hver 1.000 sjúklingsár.

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma um það bil 2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eítílæxli, 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-eítílfrumuæxla í lifur og milta hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi (sjá kafla 4.4).

### *Sjálfsmótefni*

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

### *Lifur og gall*

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

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

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

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

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

Engin aukning ALAT  $\geq 3 \times$  eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með skellusóra.

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

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

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

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

#### Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

### **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

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

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

#### Verkun og öryggi

##### *Iktsýki*

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



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

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

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

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

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

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

#### ACR svörun

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexat

<sup>\*\*</sup> p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu

- Á ekki við

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

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

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

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

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

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

Svörun	Metotrexa t N = 257	Adalimuma b N = 274	Adalimumab/metotrexa t N = 268	p- gildi <sup>a</sup>	p- gildi <sup>b</sup>	p- gildi <sup>c</sup>
<b>ACR 20</b>						
<b>Vika 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,00 1	0,043
<b>Vika 10 4</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,00 1	0,140
<b>ACR 50</b>						
<b>Vika 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,317
<b>Vika 10 4</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,162
<b>ACR 70</b>						
<b>Vika 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,656
<b>Vika 10 4</b>	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,864

<sup>a</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>b</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>c</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi

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

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

#### Svörun samkvæmt myndgreiningu

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metinn með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 48 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni. Eftir 10 ár voru 79 af 207 sjúklingum sem í upphafi fengu meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metnir með myndgreiningu. 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 <sup>a</sup>	Adalimumab /MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- adalimumab /MTX (95 % öryggisbil <sup>b</sup> )	p-gildi
<b>Heildar Sharp skor</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>Úrátustig</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
<b>JSN<sup>d</sup> skor</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotrexat

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

<sup>c</sup> Á grundvelli raðgreiningar

<sup>d</sup> Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score)

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

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

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

<sup>a</sup> p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

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

<sup>c</sup> p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi

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

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

### Lífsgæði og starfsvirkni

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

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

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

### Áslægur hryggbólgujúkdómur

#### Hryggikt

Lagt var mat á adalimumab 40 mg aðra hverja viku hjá 393 sjúklingum í tveimur slembuðum, 24 vikna tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá sjúklingum með virka hryggikt (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,3 hjá öllum hópum) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel. Sjötíu og níu (20,1 %) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 37 (9,4 %) sjúklingar fengu meðferð með sykursturum. Á eftir blindaða tímabilinu kom opið tímabil þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, í allt að 28 vikur til viðbótar. Þeir ( $n=215$ , 54,7 %) sem ekki náðu ASAS 20 í vikum 12, 16 eða 20 fóru beint yfir í opna rannsókn (early escape) og fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, auk þess sem svo var litið á í tvíblindu tölfræðigreiningunni að þeir hefðu ekki svarað meðferðinni.

Í stærri AS rannsókninni I, sem 315 sjúklingar tóku þátt í, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar einkenni hryggiktar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi, samanborið við lyfleysu. Marktæk svörun kom fyrst fram í viku 2 og hélst út viku 24 (sjá töflu 12).

**Tafla 12**  
**Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri hryggiktarrannsókn - rannsókn I**  
**Minnkun einkenna**

Svörun	Lyfleysa N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 20		
Vika 2	16 %	42 % <sup>***</sup>
Vika 12	21 %	58 % <sup>***</sup>
Vika 24	19 %	51 % <sup>***</sup>
ASAS 50		
Vika 2	3 %	16 % <sup>***</sup>
Vika 12	10 %	38 % <sup>***</sup>
Vika 24	11 %	35 % <sup>***</sup>
ASAS 70		
Vika 2	0 %	7 % <sup>**</sup>
Vika 12	5 %	23 % <sup>***</sup>
Vika 24	8 %	24 % <sup>***</sup>
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Vika 2	4 %	20 % <sup>***</sup>
Vika 12	16 %	45 % <sup>***</sup>
Vika 24	15 %	42 % <sup>***</sup>

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

<sup>a</sup> Mat á hryggikt

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

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

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

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

Rannsókn nr-axSpA I

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

Þrjátíu og þrjár (18 %) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 146 (79 %) sjúklingar voru á bólgueyðandi gigtarlyfi við upphaf rannsóknarinnar. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins var opið tímabil, þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg undir húð, aðra hverja viku,

í 144 vikur til viðbótar. Niðurstöður í viku 12 sýndu tölfræðilega marktækan bata með tilliti til einkenna virks nr-axSpA hjá sjúklingum sem fengu adalimumab samanborið við lyfleysu (tafla 13).

**Tafla 13**  
**Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I**

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

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

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

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

<sup>d</sup> meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

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

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

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

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

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

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

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

Í opinni framhaldsrannsókn hélt bati á einkennum við meðferð með adalimumabi út viku 156.

#### Hömlun bólgu

Marktækur bati á einkennum bólgu hélt hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi mælt með hs-CRP og segulómun fyrir bæði spjald-og mjaðmarbeinslið í viku 156 og hrygginn út viku 104.

#### Lífsgæði og starfsvirkni

Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni var metið með HAQ-S og SF-36. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom í ljós á heildarskori adalimumabs, 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 hélt meðan á opnu framhaldsrannsókninni stóð framyfir viku 156

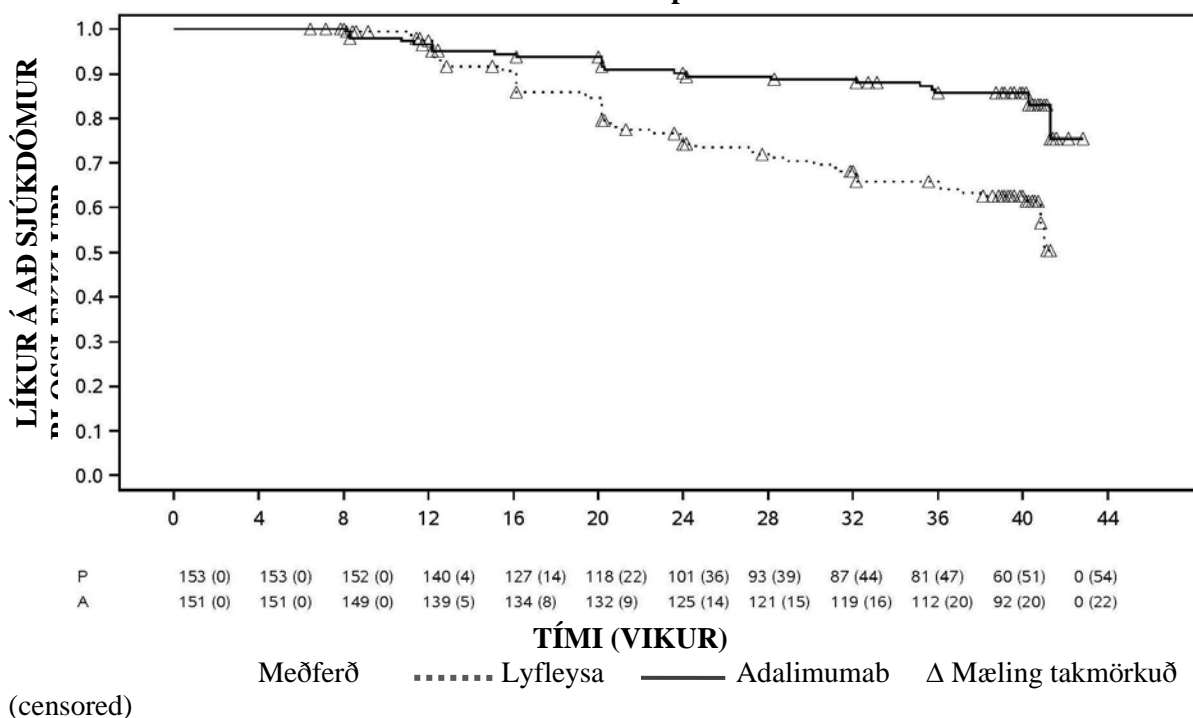
#### Rannsókn nr-axSpA II

673 sjúklingar með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [BASDAI] að meðaltali 7,0) sem höfðu ófullnægjandi svörun við  $\geq 2$  bólgueyðandi gigtarlyfjum, eða óþol eða með frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum tóku þátt í opna tímabili rannsóknar nr-axSpA II þar sem þeir fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku í 28 vikur. Sjúklingarnir voru einnig með áþreifanlegar vísbendingar um bólgu í spjaldlið eða hrygg við segulómun eða hækkað hs-CRP. Sjúklingar sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í a.m.k 12 vikur (N=305) (ASDAS  $< 1,3$  í vikum 16, 20, 24 og 28) á opna tímabilinu var síðan slembiraðað og fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með adalimumab 40 mg aðra hverja viku (N=152) eða lyfleysu (N=153) í aðrar 40 vikur á tvíblinda, lyfleysustýrða tímabilinu

(heildartími rannsóknar 68 vikur). Þátttakendur þar sem sjúkdómur blossaði upp á tvíblinda tímabilinu máttu fá adalimumab 40 mg björgunarmeðferð aðra hverja viku í a.m.k. 12 vikur.

Aðalendapunktur verkunar var sá hluti sjúklinga þar sem sjúkdómur hafði aldrei blossað upp á 68 vikum rannsóknarinnar. Skilgreining á að sjúkdómur blossi upp var skilgreint sem ASDAS  $\geq 2,1$  við tvær heimsóknir í röð með fjögurra vikna millibili. Hjá hlutfallslega fleiri sjúklingum á adalimumab blossaði sjúkdómurinn ekki upp á tvíblinda tímabilinu borið saman við þá sem fengu lyfleysu (70,4 % á móti 47,1%;  $p < 0,001$ ) (mynd 1).

**Mynd 1: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma þar til sjúkdómur blossar upp í rannsókn nr-axSpA II**



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

Af þeim 68 sjúklingum þar sem sjúkdómur blossaði og voru í hóp þar sem meðferð var hætt, luku 65 12 vikna björgunarmeðferð með adalimumab, þar af náðu 37 (56,9%) aftur sjúkdómshléi (ASDAS < 1,3) 12 vikum eftir að opna meðferðin var hafin á ný.

Í viku 68 sýndu sjúklingar sem fengu samfellda meðferð með adalimumab tölfræðilega marktækt meiri bata m.t.t. einkenna virks nr-axSpA borið saman við sjúklinga í hópnum þar sem meðferð var hætt á tvíblinda tímabili rannsóknarinnar (tafla 14).



**Tafla 14**  
**Verkunarsvörun á lyfleystýrðu tímabili í rannsókn nr-axSpA II**

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

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Upphafsgildi er er skilgreint sem upphafsgildi á opnu tímabili þegar sjúklingar voru með virkan sjúkdóm.

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

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

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

### Sóraliðbólga

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

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

**Tafla 15**  
**ACR svörun í lyfleystýrðum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðbólgu (Hlutfall sjúklinga)**

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

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

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

- Á ekki við

ACR svörun í PsA rannsókn I var svipuð hvort sem var með eða án samhliða meðferðar með metotrexati.

ACR svörun hélt áfram í opnu framhaldsrannsókninni í allt að 136 vikur.

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

Meðferð með adalimumabi hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlíma samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik),  $0,8 \pm 2,5$  í hópnum sem fékk lyfleysu (í viku 24) samanborið við  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) í hópnum sem fékk adalimumab (í viku 48).

Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með adalimumab og sýndu ekki versnun við myndgreiningu frá upphafsgildi að viku 48 ( $n=102$ ) sýndu 84 % áfram enga versnun samkvæmt myndgreiningu í 144 vikna meðferð. Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi sýndu tölfraðilega marktæka framför í starfsvirkni metna með HAQ og bætt SF 36 (Short Form Health Survey), miðað við lyfleysu í viku 24. Bætt starfsvirkni hélt áfram meðan á opnu rannsókninni stóð að viku 136.

### Sóri

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

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

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

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

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

**Tafla 16**  
**Sórarannsókn I (REVEAL) - verkun eftir 16 vikur**

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

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

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

**Tafla 17**  
**Sórarannsókn II (CHAMPION) - Verkun eftir 16 vikur**

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

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

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

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

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab samanborið við metotrexat

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

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

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

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

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

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

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

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-skori fyrir naglasóra (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 18). Adalimumab sýndi meðferðarávinning hjá sjúklingum með naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA ≥ 10 % (60 % sjúklinga) og BSA < 10 % og ≥ 5 % (40 % sjúklinga)).

**Tafla 18**  
**Verkunarniðurstöður úr sórarannsókn IV eftir 16, 26 og 52 vikur**

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

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

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

*Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

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

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

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

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsóknum HS-I og HS-II voru hæfir til að fara í opna framhaldsrannsókn þar sem adalimumab 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sóthreinsandi 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 herra hlutfall sjúklinga á meðferð með adalimumabi HiSCR *borið saman við* lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt herra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS-II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 19). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

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

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

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

<sup>a</sup> Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað

<sup>b</sup> Hjá sjúklingum með upphafsskor  $\geq 3$  eða hærra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svítakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 - 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér

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

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með adalimumabi en hjá sjúklingum þar sem tíðni skammta var lækkuð í aðra hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 20).

**Tafla 20**  
**Hlutfall sjúklinga<sup>a</sup> sem náðu HiSCR<sup>b</sup> í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumabi í viku 12**

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

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

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

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

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

## Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá yfir 1500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index]  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ), í slembuðum, tví-blindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicylötum, barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfjum var leyfð og 80 % sjúklinganna héldu áfram notkun að minnsta kosti eins þessara lyfja.

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

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

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

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

### Lífsgæði

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

### *Sáraristilbólga*

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

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



Í UC-II rannsókninni fengu 248 sjúklingar 160 mg af adalimumabi í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg aðra hverja viku eftir það og 246 sjúklingar fengu lyfleysu. Klínískar niðurstöður voru metnar fyrir innleiðingu sjúkdómshlé í viku 8 og fyrir viðhald sjúkdómshlé í viku 52.

Sjúklingar sem fengu innleiðingu með 160/80 mg af adalimumabi náðu tölfræðilega marktækt oftar í prósentum, klínísku sjúkdómshléi *borið saman við* lyfleysu í UC-I rannsókninni (18 % samanborið við 9 % talið í sömu röð,  $p=0,031$ ) og í UC-II rannsókninni (17 % samanborið við 9 % talið í sömu röð,  $p=0,019$ ). Meðal þeirra sem fengu adalimumab og voru í sjúkdómshléi í viku 8 í UC-II rannsókninni voru 21/41 (51 %) í sjúkdómshléi í viku 52.

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

Af þeim sjúklingum sem svöruðu í viku 8 sýndu 47 % enn svörun í viku 52, 29 % voru í sjúkdómshléi, 41 % sýndu bata í slímhúð og 20 % voru í sjúkdómshléi án steranotkunar í  $\geq 90$  daga.

Um það bil 40 % sjúklinga í UC-II rannsókninni höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokkunum infliximab. Verkun adalimumabs hjá þessum sjúklingum var minni samanborið við sjúklingana sem aldrei höfðu áður verið meðhöndlaðir með TNF-blokka. Meðal sjúklinganna sem höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokka, náðist sjúkdómshlé í viku 52 hjá 3 % sjúklinga sem fengu lyfleysu og 10 % sjúklinga sem fengu adalimumab.

Sjúklingar úr rannsóknum UC-I og UC-II fengu val um að halda áfram í opinni 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 adalimumabs var metið hjá fullorðnum sjúklingum með miðlæga, baklæga og útbreidda æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki er af völdum sýkingar, að undanskildum sjúklingum með einangraða fremri æðahjúpsbólgu í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (UV I og II). Sjúklingar fengu lyfleysu eða adalimumab sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliða stöðugir skammtar af einu ónæmistemprandi lyfi sem ekki var líffræðilegt voru leyfðir.

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

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

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var „tíminn til 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 adalimumabi.

### Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfraðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 24). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs 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 tíma til meðferðarbrests (mánuðir)	Áhættuhlutfall <sup>a</sup>	95 % Öryggisbil HR	P gildi <sup>b</sup>
<b>Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I</b>						
Grunngreining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	<0,001
<b>Tími til meðferðarbrests við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II</b>						
Grunngreining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39;0,84	0,004

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

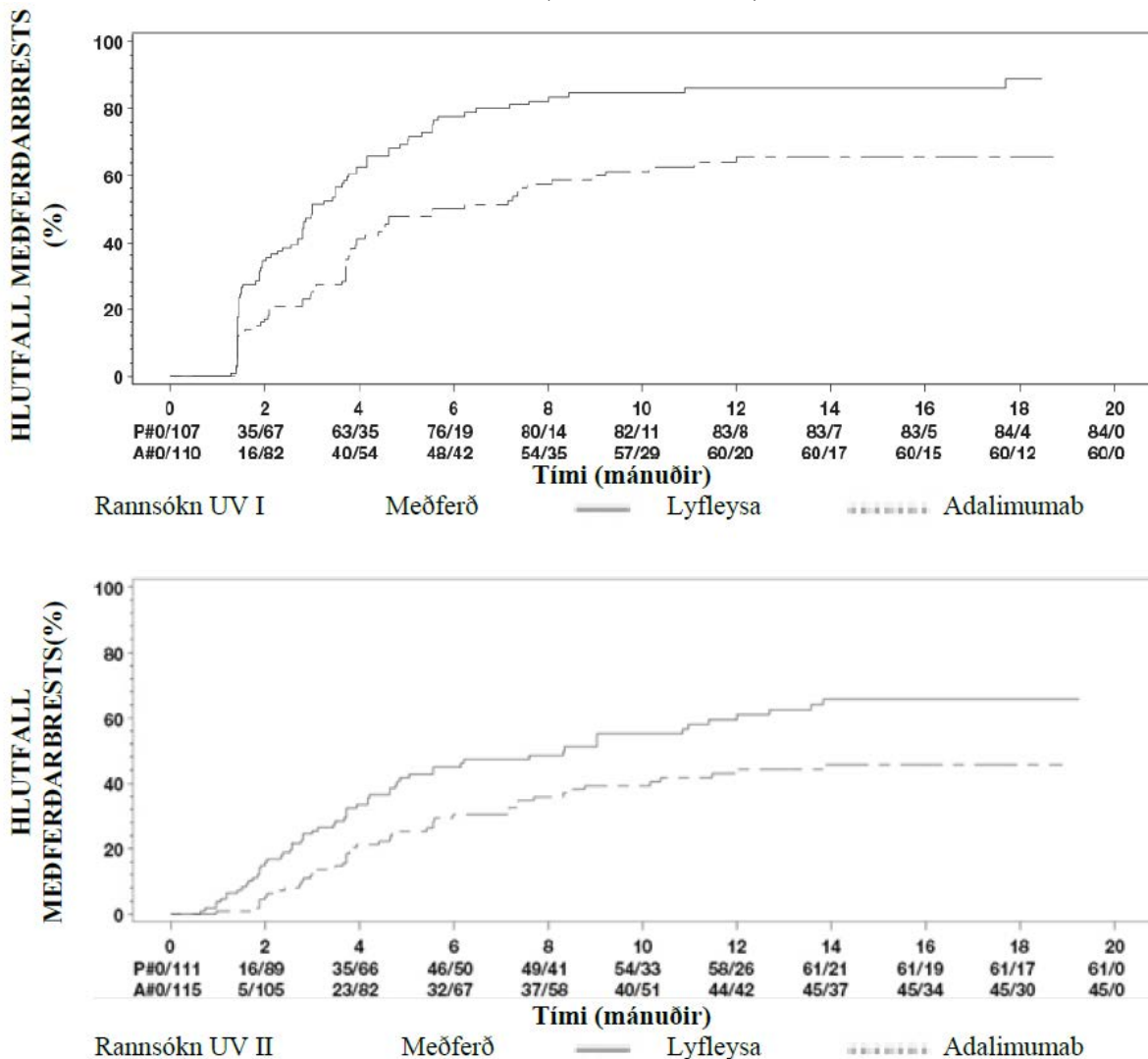
<sup>a</sup> Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt

<sup>b</sup> Tvíhliða P gildi úr log rank prófi

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

## Mynd 2

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



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

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

Af þeim 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  $\leq 0,5+$ , VH stig  $\leq 0,5+$ ) með samtímis steraskammt  $\leq 7,5$  mg á dag og 178 (66,2 %) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur  $< 5$  stöfum) hjá 88,6 % augna í viku 78. Upplýsingum sem safnað var eftir viku 78 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður en fjölda skráðra sjúklinga fækkaði eftir þennan tíma. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni, hættu samtals 18 % vegna aukaverkana og 8 % vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

*Lífsgæði*

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

### Ónæmingargeta

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

### Börn

#### *Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

#### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

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

#### pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvaktu 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 (NSAID) og/eða prednisóni ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m<sup>2</sup> upp að hámarksskammti 40 mg adalimumabs aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 25.

**Tafla 25**

#### **Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum**

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

## pJIA II

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

Í 12. viku var PaedACR30 svörun 93,5 % og í 24. viku var svörunin 90,0 %, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með PaedACR50/70/90 í 12. viku var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og í 24. viku 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Meðal þeirra sem sýndu svörun (Pediatric ACR 30) í 24. viku (n = 27 af 30 sjúklingum), hélst svörunin í allt að 60 vikur í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

### Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindra hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunnildi að

12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6 % (88,9 % að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við 11,6 % (50,0 % að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84 %) sjúklingi í adalimumab hópnum sem hélt 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 adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA  $\geq$  4 eða  $>$  20 % af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða  $>$  10 % af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul (PASI, Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq$  20 eða  $\geq$  10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

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

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

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

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

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

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat

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

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

#### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum*

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

## Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

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

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

**Tafla 28**  
**Viðhaldsskammtur**

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

### Verkun

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

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

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

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

\* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum



**Tafla 30**  
**CD rannsókn hjá börnum**  
**Notkun barkstera eða notkun ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla**

	<b>Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku</b>	<b>Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku</b>	<b>P gildi<sup>1</sup></b>
<b>Notkun barkstera hætt</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Vika 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vika 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Vika 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Sjúkdómshlé með tilliti til fistla<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Vika 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vika 52,	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

<sup>3</sup> skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við 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 líkamspýngdarstuðul og vaxtarhraða í báðum meðferðarhópunum.

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

Eitt hundrað sjúklingar (n = 100) úr CD rannsókninni hjá börnum héldu áfram í opinni 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 adalimumabs var metin í fjölsetra, slembiraðaðri tvíblindri rannsókn hjá 93 börnum á aldrinum 5 til 17 ára með miðlungs til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo-skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3, staðfest með miðlægum aflestri úr speglun) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel eða ekki þolað hana. U.þ.b. 16 % sjúklinga í rannsókninni hafði ekki svarað fyrri meðferð með TNF-blokka. Sjúklingum sem fengu barkstera við skráningu í rannsóknina var heimilt að minnka skammt barksterameðferðarinnar eftir viku 4.

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

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækun á PMS  $\geq 2$  stig og  $\geq 30$  % frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumabi í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku. Áður en gerð var breyting á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu 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 aðalendapunktur rannsóknarinnar voru klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS (skilgreint sem  $PMS \leq 2$  og ekkert einstakt undirskor  $> 1$ ) í viku 8, og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS (Full Mayo Score) (skilgreint sem Mayo-skor  $\leq 2$  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 adalimumab kemur fram í töflu 31.

**Tafla 31**  
**Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8**

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

Í viku 52 voru eftirfarandi þættir metnir: klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem sýndu svörun (e. responders) í viku 8; klínísk svörun samkvæmt FMS (skilgreind sem lækkun á Mayo-skori um  $\geq 3$  stig og  $\geq 30\%$  frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (skilgreindur sem Mayo-speglunarskor  $\leq 1$ ) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem náðu sjúkdómshléi (e. remitters) í viku 8; og hlutfall þátttakenda sem náðu sjúkdómshléi án barkstera samkvæmt FMS af þeim sem sýndu svörun í viku 8 var metið hjá sjúklingum sem fengu adalimumab í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtnum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg), og hjá sameinuðu tvíblindu viðhaldsskammtahópnum (tafla 32).

**Tafla 32**  
**Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg aðra hverja viku</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg í hverri viku</b> 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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku <sup>c</sup> Hjá sjúklingum sem fengu barkstera samhliða við upphafsgildi Ath: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52, eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð, hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52		

Viðbótar könnunarendapunktur verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um  $\geq 20$  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**

	<b>Vika 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0/ lyfleysa í viku 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1</b> 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 %)
	<b>Vika 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg aðra hverja viku</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>e</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg í hverri viku</b> N = 31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  
<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  
<sup>c</sup> Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með  
<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku  
<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku  
Aths. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6  
Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana  
Aths. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

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

### Lífsgæði

Hjá hópnum sem fengu meðferð með adalimumabi komu klínískt marktækar framfarir frá upphafsgildum fram bæði hvað varðar skor samkvæmt IMPACT III og mati umönnunaraðila á WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Sjá mátti klínískt marktæka aukningu (bætingu) á vaxtarhraða frá upphafsgildum hjá hópnum sem fengu meðferð með adalimumabi, og klínískt marktæka aukningu (bætingu) á líkamsþyngdarstuðli frá upphafsgildum hjá þátttakendum sem fengu háa viðhaldsskammta, að hámarki 40 mg (0,6 mg/kg) í hverri viku.

### *Æðahjúpsbólga hjá börnum*

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

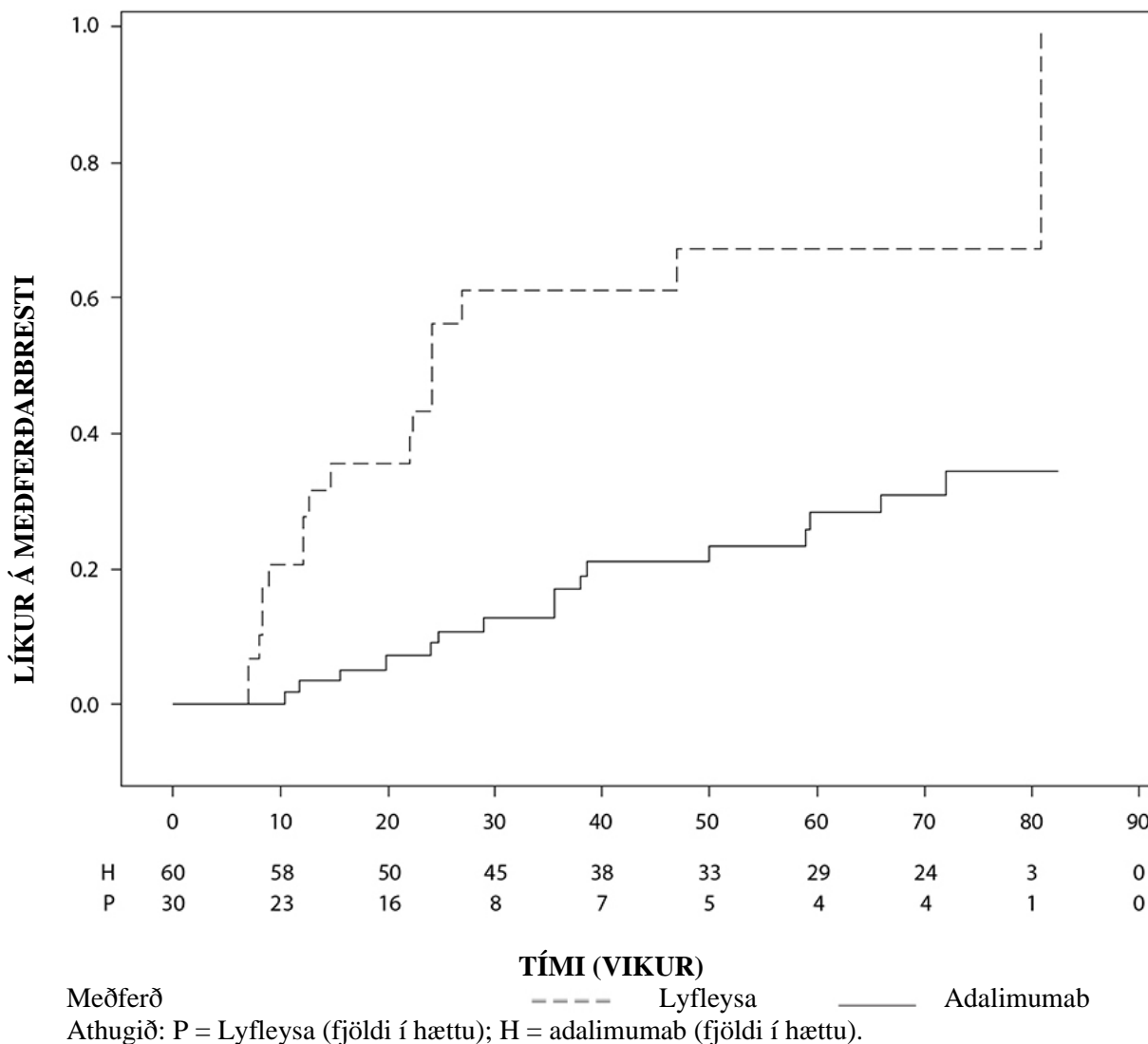
metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

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

### Klínísk svörun

Adalimumab lengdi marktækt tímamann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 3,  $P < 0,0001$  frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75 % miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

**Mynd 3: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum**



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

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

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

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

Eftir gjöf 24 mg/m<sup>2</sup> (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 samhliða notkunar metotrexats og 11,8 ± 4,3 µg/ml með samhliða notkun metotrexats.

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

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

Eftir gjöf undir húð á 0,8 mg/kg adalimumabi (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 svtakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af adalimumabi í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 fram yfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg adalimumab vikulega stóð.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svtakirtlabólgu var áætluð með notkun lyfjahvarfalíkans og hermun byggt á lyfjahvörfum við allar ábendingar hjá sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun handa unglingsum með graftarmyndandi svtakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsstærð getur haft 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 adalimumabs í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5,5 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 80 mg í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 µg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur 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 adalimumabs í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 8 µg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Í kjölfar gjafar skammta sem miðaðir voru við þyngd, 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku undir húð hjá börnum með sáraristilbólgu var lágildi 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 lágildi 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, sjálfvakinn liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

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

### Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakinn fjöllliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband milli útsetningar og

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

Samband útsetningar og svörunar, og béttni 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 béttni 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. Béttni óbundins adalimumabs (ekki bundið við mótefni gegn adalimumabi (anti-adalimumab antibodies [AAA])) í sermi var lægri hjá sjúklingum sem voru með mælanlegt AAA.

### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumsítrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Histidín  
Histidín hýdróklóríðeinhýdrat  
Sorbitól  
Pólýsorbitat 20  
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**

42 mánuðir.



## 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 Imraldi áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25 °C í allt að 28 sólarhringa samfleytt. Sprautuna eða lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 28 sólarhringa.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

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

0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf, gúmmístimpli (klóróbútýl), stimpilstöng, öryggishólk og fingrabrún, til notkunar fyrir sjúkling.

Pakkning með:

- 1 áfylltri sprautu með 2 sprittþurrkum
- 2 áfylltum sprautum, hver með 1 sprittþurrku
- 4 áfylltum sprautum, hver með 1 sprittþurrku
- 6 áfylltum sprautum, hver með 1 sprittþurrku

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

0,8 ml stungulyf, lausn í einnota áfylltum lyfjapenna til notkunar fyrir sjúklinga sem inniheldur áfyllta sprautu. Sprautan inni í lyfjapennanum er úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf og gúmmístimpli (klóróbútýl).

Pakkningar með:

- 1 áfylltum lyfjapenna með 2 sprittþurrkum
- 2 áfylltum lyfjapenum, hver með 1 sprittþurrku
- 4 áfylltum lyfjapenum, hver með 1 sprittþurrku
- 6 áfylltum lyfjapenum, hver með 1 sprittþurrku

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

EU/1/17/1216/001  
EU/1/17/1216/002  
EU/1/17/1216/003

EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/17/1216/005

EU/1/17/1216/006

EU/1/17/1216/007

EU/1/17/1216/008

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. apríl 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

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

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 20,0 mg af sorbitóli.  
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).  
Tær til ópallýsandi, litlaus til ljósbrún lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

##### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

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

##### *Festumeinstengd liðagigt*

Imraldi 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

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

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

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

Meðan á meðferð með Imraldi 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 Imraldi fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt, 2 ára og eldri, er byggður á líkamsþyngd (tafla 1). Imraldi er gefið undir húð aðra hverja viku.

**Tafla 1 Imraldi skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt**

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

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

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

### Festumeinstengd liðagigt

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

**Tafla 2 Imraldi skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt**

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

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

### Skellusóri hjá börnum

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

**Tafla 3 Imraldi skammtar fyrir börn með skellusóra**

<b>Þyngd sjúklings</b>	<b>Skammtaáætlun</b>
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 Imraldi skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

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

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

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi stendur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sóttþreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Imraldi stendur.

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

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

#### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

**Tafla 4 Imraldi skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm**

Þyngd sjúklinga	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul>	20 mg aðra hverja viku
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2</li> </ul>	40 mg aðra hverja viku

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

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

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

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

#### Sáraristilbólga hjá börnum

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

**Tafla 5: Imraldi skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu**

Þyngd sjúklings	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi) og</li> <li>• 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg aðra hverja viku</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg aðra hverja viku</li> </ul>

\* Börn sem ná 18 ára aldri meðan á meðferð með Imraldi 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 Imraldi á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.

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

#### Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

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

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

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

#### Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

#### Lyfjagjöf

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

Hægt er einnig að fá 40 mg áfylltan lyfjapenna og 40 mg áfyllta sprautu handa sjúklingum til þess að gefa heilan 40 mg skammt.

### 4.3 Frábendingar

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

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

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

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

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

#### Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

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

#### *Alvarlegar sýkingar*

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

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

#### *Berklar*

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

Áður en meðferð með Imraldi 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 Imraldi (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 Imraldi er hafin

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Imraldi 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 liggji fyrir.

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

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

#### *Aðrar tækifærissýkingar*

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

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

#### Endurvirkjun lifrabólgu B

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

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

## Taugakerfi

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

## Ofnæmi

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

## Ónæmisbæling

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

## Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, í sumum tilvikum banvænum, hjá börnum, unglungum og ungmönnum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst  $\leq$  18 ára aldur), þar með talið adalimumabi eftir markaðssetningu lyfsins. Í um það bil helmingi tilvikanna var um að ræða eitilæxli. Í hinum tilvikunum sem greint var frá var um að ræða 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 unglungum á meðferð með TNF-blokkum.

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

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

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

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

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

### Áhrif á blóðmynd

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

### Bólusetningar

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

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

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

### Sjálfsöfnæmi

Meðferð með Imraldi getur leitt til myndunar sjálfsöfnæmismótefna. Áhrif langvarandi meðferðar með adalimumabi á framgang sjálfsöfnæmissjúkdóma er óþekkt. Fáir sjúklingur einkenni sem benda til

heilkenis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome) í kjölfar meðferðar með Imraldi og hjá honum mælast mótefni gegn tvístrengja DNA, skal ekki halda meðferð með Imraldi áfram (sjá kafla 4.8).

### Samtímis gjöf sjúkdómstemplandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

### Skurðaðgerðir

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

### Teppa í smágirni

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

### Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með adalimumab 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

#### *Sortiból*

Lyfið inniheldur 20 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka lyfið.

#### *Natríum*

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

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

Adalimumab hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og sjúklingum með sóraliðbólgu sem fá adalimumab eitt og sér og hjá sjúklingum sem nota metotrexat samtímis. Þegar adalimumab var gefið samtímis metotrexati var mótefnamyndun minni samanborið

við þegar adalimumab var notað eitt og sér. Notkun adalimumabs án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

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

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Imraldi 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 framskyggðri 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 (óaðlagad 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 (óaðlagad líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31-4,16). Aðlagad líkindahlutfall (tekið tillit til mismunar í upphafi) var 1,10 (95% CI 0,45-2,73) með samanlagðri iktsýki og Crohns sjúkdómi. Enginn greinilegur munur var milli kvenna sem fengu meðferð með adalimumabi og sem fengu ekki meðferð hvað varðar aukaendapunktana sjálfkrafa fósturlát, minniháttar fæðingargallar, fyrirburðarfæðing, fæðingarstærð og alvarlegar eða tækifærissýkingar og hvorki var greint frá andvana fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

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

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

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

##### Brjóstgjöf

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

## Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

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

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

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

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

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

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

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra geta haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini.

Einnig hefur verið greint frá banvænum og lífshættulegum sýkingum (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingum og berklum), endurvirkjun lifrabólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

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

#### *Börn*

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

#### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 7 hér á eftir mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $\leq 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur

verið innifalin. Stjarna (\*) er sýnd í dálkinum Líffæri ef frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.

**Tafla 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, skútubólga, kokkbólga, nefkoksabólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og influensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvæf (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsykingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga <sup>1)</sup>
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta <sup>1)</sup> , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) <sup>1)</sup> , Kaposi-sarkmei
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 <sup>1)</sup> , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi <sup>1)</sup>

<b>Líffæri</b>	<b>Tíðni</b>	<b>Aukaverkun</b>
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi
Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun) mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall <sup>1)</sup> , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) <sup>1)</sup>
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep <sup>1)</sup> , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek <sup>1)</sup> , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi <sup>1)</sup>
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarendsíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B <sup>1)</sup> sjálfsmæmislifrabólga <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun <sup>1)</sup>
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)) <sup>1)</sup> , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlós <sup>1)</sup> , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>1)</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>1)</sup> , æðabólga í húð <sup>1)</sup> , húðskæningur (lichenoid skin reaction) <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð <sup>1)</sup>
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum <sup>1)</sup>
Nýru og þvaghæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti <sup>1)</sup>
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehydrogenasi í blóði.

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning <sup>2)</sup>
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

<sup>1)</sup> þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

### Æðahjúpsbólga

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

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Aukaverkanir á íkomustað*

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

#### *Sýkingar*

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

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

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

#### *Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun*

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í

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

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

Þegar teknar voru saman upplýsingar úr þessum rannsóknum og opnum framlengdum rannsóknum sem enn standa yfir og er lokið þar sem miðgildi meðferðarlengdar er um það bil 3,3 ár, fjöldi sjúklinga er 6.427 og meðferðin nær yfir 26.439 sjúklingsár er hlutfall illkynja sjúkdóma, annarra en eítillæxla 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 eítillæxla er um það bil 1,3 fyrir hver 1.000 sjúklingsár.

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

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

### *Sjálfsmótefni*

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

### *Lifur og gall*

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

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

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

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

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

Engin aukning ALAT  $\geq 3 \times$  eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með skellusóra.

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

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

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

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

#### Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmun

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.

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

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

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

#### Verkun og öryggi

##### *Fullorðnir með iktsýki*

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

Í RA rannsókn I var 271 sjúklingur, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaður. Þeir voru  $\geq 18$  ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemplandi gigtarlyfi og metotrexati í skömmunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku.

Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

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

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru  $\geq 18$  ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrjú hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumabi á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 vikanna tóku 457 sjúklingar þátt í áframhaldandi opinni rannsókn þar sem gefin voru 40 mg af adalimumabi/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  $\geq 18$  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 adalimumabi eða lyfleysu aðra hverja viku í 24 vikur.

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

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

#### ACR svörun

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexat

<sup>\*\*</sup> p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu

- Á ekki við

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

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

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

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

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

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

Svörun	Metotrexa t N = 257	Adalimuma b N = 274	Adalimumab/metotrexa t N = 268	p- gildi <sup>a</sup>	p- gildi <sup>b</sup>	p- gildi <sup>c</sup>
<b>ACR 20</b>						
<b>Vika 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,00 1	0,043
<b>Vika 10 4</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,00 1	0,140
<b>ACR 50</b>						
<b>Vika 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,317
<b>Vika 10 4</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,162
<b>ACR 70</b>						
<b>Vika 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,656
<b>Vika 10 4</b>	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,864

<sup>a</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>b</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>c</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi

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

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

#### Svörun samkvæmt myndgreiningu

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



Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metinn með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 48 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni. Eftir 10 ár voru 79 af 207 sjúklingum sem í upphafi fengu meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metnir með myndgreiningu. 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 <sup>a</sup>	Adalimumab /MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- adalimumab /MTX (95 % öryggisbil <sup>b</sup> )	p-gildi
<b>Heildar Sharp skor</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>Úrátustig</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
<b>JSN<sup>d</sup> skor</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotrexat

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

<sup>c</sup> Á grundvelli raðgreiningar

<sup>d</sup> Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score)

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

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

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

<sup>a</sup> p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>b</sup> p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>c</sup> p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi

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

Í opinni RA framhaldsrannsókn V var meðalbreyting frá upphafsgildi að ári 10 í aðlöguðu heildar Sharp skori 10,8, 9,2 og 3,9 hjá sjúklingum sem var upphaflega slembiraðað til að fá metotrexat eitt og sér, adalimumabeitt og sér og adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, tilgreint í sömu röð.

Samsvarandi hlutfall sjúklinga með enga versnun samkvæmt myndgreiningu var 31,3, 23,7 og 36,7 %, tilgreint í sömu röð.

### Lífsgæði og starfsvirkni

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

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

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

### *Skellusóri hjá fullorðnum*

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

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

Í sórarannsókn II (CHAMPION) var öryggi og verkun adalimumabs borin saman við metotrexat og lyfleysu hjá 271 sjúklingi. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 7,5 mg upphafsskammt af metotrexati og síðan skammtaaukningu fram að 12. viku að hámarki 25 mg eða 80 mg upphafsskammt af adalimumabi og síðan 40 mg aðra hverja viku (sem byrjað var að gefa viku eftir upphafsskammtinn) í 16 vikur. Engin gögn eru til sem sýna samanburð adalimumabs og metotrexat lengur en 16 meðferðarvikur. Sjúklingar, sem fengu metotrexat og náðu PASI svörun  $\geq 50$  eftir 8 vikna meðferð

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

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

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

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

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

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

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

**Tafla 13**  
**Sórarannsókn II (CHAMPION) - verkun eftir 16 vikur**

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

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

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

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

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab samanborið við metotrexat

Í sórarannsókn I kom fram „missir fullnægjandi svörunar“ hjá 28 % sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun og var að nýju skipt með slembivali yfir í lyfleysu í viku 33 en þetta hlutfall var 5 % hjá þeim sem héldu áfram að nota adalimumab, p < 0,001 (PASI skor eftir viku 33 og í eða fyrir viku 52 sem leiddi til < 50 PASI svörunar samanborið við upphafsgildi og að minnsta kosti 6 stiga aukningar í PASI skori miðað við viku 33). Af þeim sjúklingum sem misstu fullnægjandi svörun eftir að hafa verið 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 (fyrrir hópur) og 24 vikur (seinni hópur).

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

læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) ekkert/lágmark hjá þessum sjúklingum 55,7 %, eftir viðbótarmeðferð í 108 vikur í opinni rannsókn (samtals í 160 vikur).

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

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

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

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

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

**Tafla 14**  
**Verkunarniðurstöður úr sórarannsókn IV eftir 16, 26 og 52 vikur**

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

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

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

#### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opinni framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlegrar graftarmyndandi svitakirtlabólgu (Hidradenitis suppurativa, HS) sem 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 adalimumab í upphafsskammti 160 mg í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg vikulega frá og með viku 4 til viku 11. Samhliða notkun sýklalyfja var ekki leyfð meðan á rannsókninni stóð. Eftir 12 vikna meðferð var sjúklingunum sem fengið höfðu adalimumab í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (adalimumab 40 mg vikulega, adalimumab 40 mg aðra hverja viku eða lyfleysu frá viku 12 til viku 35). Sjúklingum, sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu í hluta A, var gefinn 40 mg skammtur af adalimumabi vikulega í hluta B.

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

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

#### *Klínísk svörun*

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

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

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

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

\*  $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ , adalimumab borið saman við lyfleysu

<sup>a</sup> Hjá öllum sjúklingum sem var slambiraðað

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

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

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

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

**Tafla 16**  
**Hlutfall sjúklinga<sup>a</sup> sem náðu HiSCR<sup>b</sup> í viku 24 og 36 eftir**  
**endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumabi í viku 12**

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

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

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

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

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

#### *Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá yfir 1500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index]  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ), í slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicylötum, barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfjum var leyfð og 80 % sjúklinganna héldu áfram notkun að minnsta kosti eins þessara lyfja.

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

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

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

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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



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

### Lífsgæði

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

### Fullorðnir með æðahjúpsbólgu

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

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

Í rannsókn UV II var lagt mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu 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 adalimumabi.

### Klínísk svörun

Niðurstöður úr báðum rannsóknunum sýndi tölfræðilega marktæka minnkun á hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 19). Í báðum rannsóknunum komu áhrif adalimumabs á tíðni meðferðarrests 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)	Áhættuhlutfall <sup>a</sup>	95 % Öryggisbil HR	P gildi <sup>b</sup>
<b>Tími fram að meðferðarbresti við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I</b>						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	< 0,001
<b>Tími fram að meðferðarbresti við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II</b>						
Frumgreining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39;0,84	0,004

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

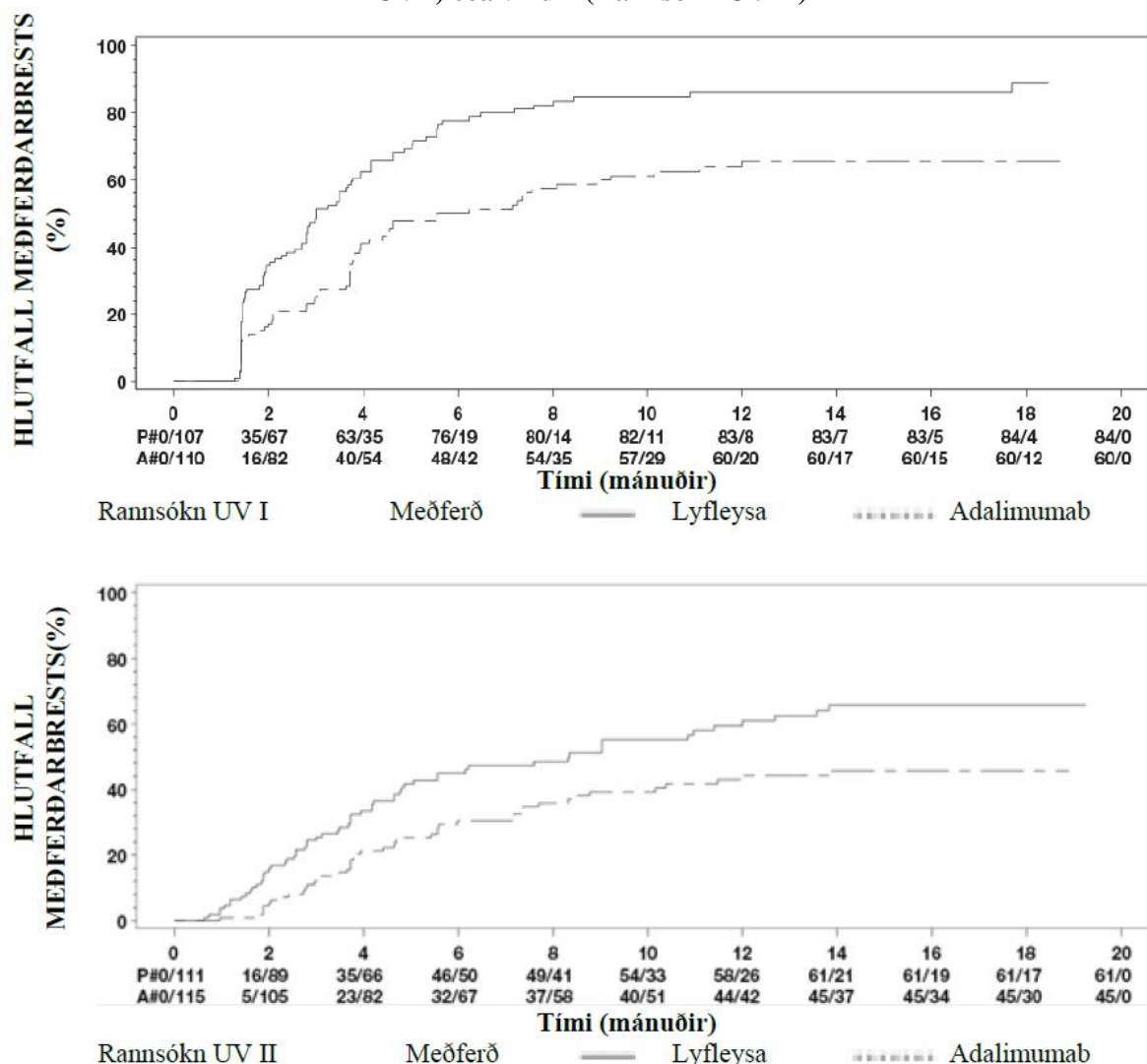
<sup>a</sup> Áhættuhlutfall fyrir adalimumab miðað við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt

<sup>b</sup> Tvíhliða P gildi úr log rank prófi

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

### Mynd 1

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



Athugið: P# = Lyfleysa (fjöldi tilvika/fjöldi í hættu); A# = adalimumab (fjöldi tilvika/fjöldi í hættu).

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

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

#### Lífsgæði

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

### Ónæmingargeta

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

### Börn

#### *Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

#### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

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

#### pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvaktu 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 (NSAID) og/eða prednisóni ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m<sup>2</sup> upp að hámarksskammti 40 mg adalimumabs aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 20.

**Tafla 20**

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

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

#### pJIA II

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

Í 12. viku var PaedACR30 svörun 93,5 % og í 24. viku var svörunin 90,0 %, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með PedACR50/70/90 í 12. viku var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og í 24. viku 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Meðal þeirra sem sýndu svörun (Pediatric ACR 30) í 24. viku (n = 27 af 30 sjúklingum), hélst svörunin í allt að 60 vikur í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

#### Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindra hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunnildi að

12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6 % (88,9 % að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við 11,6 % (50,0 % að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84 %) sjúklingi í adalimumab hópnum sem hélt 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 adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA  $\geq 4$  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)  $\geq 20$  eða  $\geq 10$  með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

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

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

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

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

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

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat

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

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

#### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum*

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

#### *Crohns sjúkdómur hjá börnum*

Lagt var mat á adalimumab í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn sem gerð var til þess að meta öryggi og verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með skömmtum byggðum á líkamsþyngd (< 40 kg eða ≥ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6-17 ára (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 þöldu 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 klínísku 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*
<b>Vika 26</b>			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7 %	28,4 %	0,075
Klínísk svörun	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Vika 52</b>			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3 %	23,2 %	0,100
Klínísk svörun	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum

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

	<b>Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku</b>	<b>Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku</b>	<b>P gildi<sup>1</sup></b>
<b>Notkun barkstera hætt</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Vika 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vika 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Vika 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Sjúkdómshlé með tilliti til fistla<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Vika 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vika 52,	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækun á PMS  $\geq$  2 stig og  $\geq$  30 % frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumabi í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku. Áður en gerð var breyting á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu 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 aðalendapunktur rannsóknarinnar voru klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS (skilgreint sem  $PMS \leq 2$  og ekkert einstakt undirskor  $> 1$ ) í viku 8, og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS (Full Mayo Score) (skilgreint sem Mayo-skor  $\leq 2$  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 adalimumab kemur fram í töflu 26.

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

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

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

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

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg aðra hverja viku</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg í hverri viku</b> 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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku <sup>c</sup> 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 könnunarendapunktur verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um  $\geq 20$  stig frá upphafsgildi) og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI  $< 10$ ) í viku 8 og viku 52 (tafla 28).

**Tafla 28**  
**Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI**

	<b>Vika 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0/ lyfleysa í viku 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1</b> 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 %)
	<b>Vika 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg aðra hverja viku</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>e</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg í hverri viku</b> N = 31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  
<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  
<sup>c</sup> Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með  
<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku  
<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku  
Aths. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6  
Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana  
Aths. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

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

### Lífsgæði

Hjá hópnum sem fengu meðferð með adalimumabi komu klínískt marktækar framfarir frá upphafsgildum fram bæði hvað varðar skor samkvæmt IMPACT III og mati umönnunaraðila á WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Sjá mátti klínískt marktæka aukningu (bætingu) á vaxtarhraða frá upphafsgildum hjá hópnum sem fengu meðferð með adalimumabi, og klínískt marktæka aukningu (bætingu) á líkamsþyngdarstuðli frá upphafsgildum hjá þátttakendum sem fengu háa viðhaldsskammta, að hámarki 40 mg (0,6 mg/kg) í hverri viku.

### *Æðahjúpsbólga hjá börnum*

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

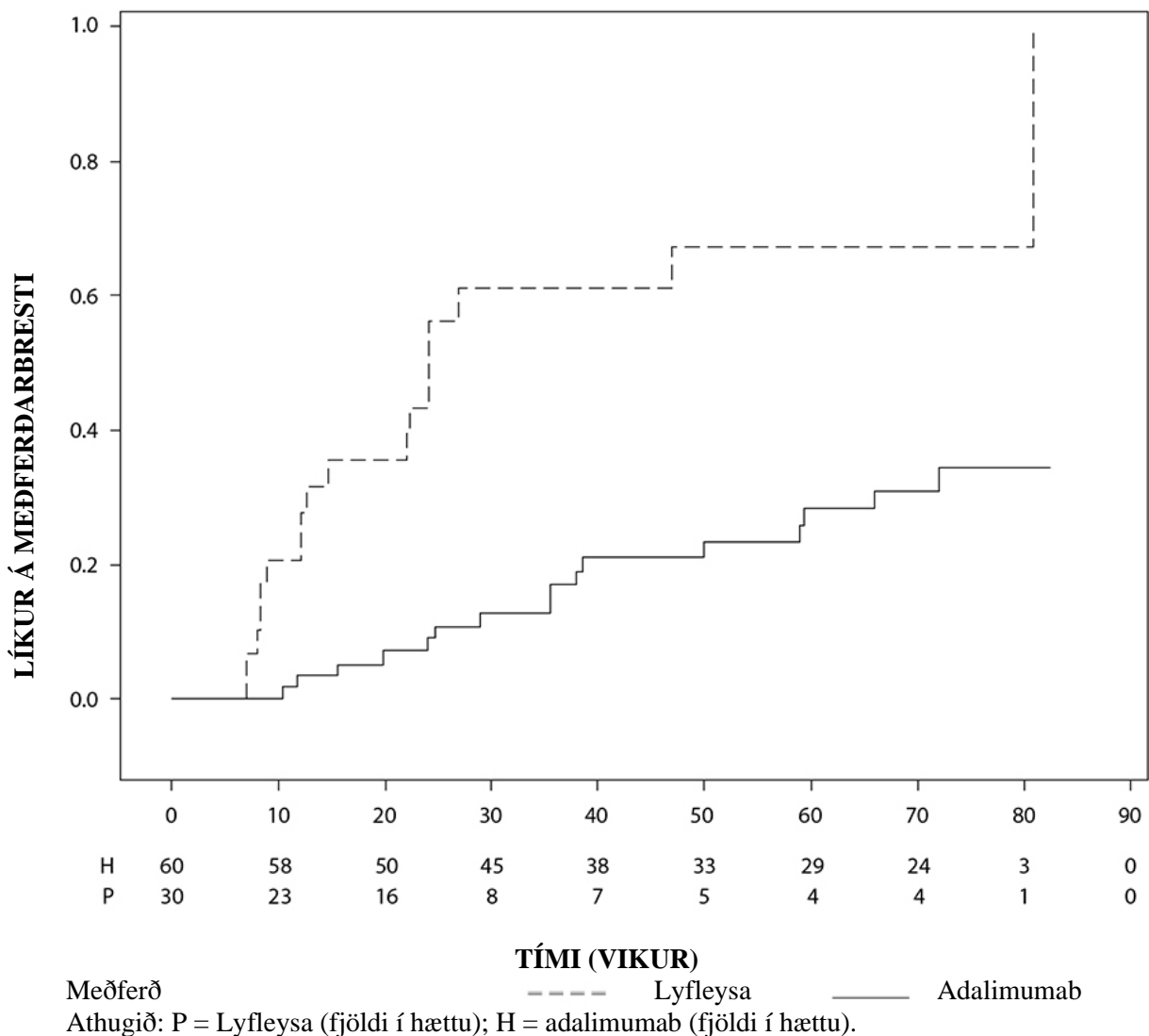
metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

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

### Klínísk svörun

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

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



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög og dreifing

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

Eftir gjöf 24 mg/m<sup>2</sup> (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 samhliða 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, sjálfvakinn barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun handa unglíngum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsstærð getur haft áhrif á útsetningu fyrir adalimumabi geta unglíngar sem hafa meiri líkamsþyngd og sýna ekki næga svörun hlotið ávinning af því að fá ráðlagðan skammt fyrir fullorðna sem nemur 40 mg á viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumab 160/80 mg eða 80/40 mg í viku 0 og viku 2 í opnu rannsókninni eftir því hvort líkamsþyngd var undir eða yfir 40 kg. Í viku 4 var sjúklingum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd í meðferðarhóp sem annaðhvort fékk hefðbundinn (40/20 mg aðra hverja viku) eða lágskammt (20/10 mg aðra hverja viku). Meðaltal lægstu þéttni (±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, sjálfvakinn liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

### Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

Samband útsetningar og svörunar, og béttni 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 béttni 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 hámarksbéttni 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 béttinn 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. Béttni 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 béttni við jafnvægi um 5 µg/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 µg/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta béttni 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 jafnvægisbéttni meðan á meðferð stóð 5 µg/ml.

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

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

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

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

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

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumsítrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Histidín  
Histidín hýdróklóríðeinhýdrat  
Sorbitól  
Pólýsorbit 20  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

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

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

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

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

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í einnota hettuglasi (gler af tegund I) með áföstum gúmmítöppum, álþrykkilokum og afrífanlegum innsiglium.

1 pakkning með 2 öskjum sem inniheldur hver:

1 hettuglas (0,8 ml sæfð lausn), 1 tóma og sæfða sprautu til inndælingar, 1 nál, 1 tengi 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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/009

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2017

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. apríl 2022

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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



## 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Imraldi 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 kínaþamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur engin hjálparefni með þekkta verkun.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)  
Tær til ópallýsandi, litlaus til ljósbrún lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Iktsýki

Imraldi ásamt metotrexati er ætlað til:

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

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

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

*Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

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

#### *Festumeinstengd liðagigt*

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

#### Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

##### *Hryggikt*

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

##### *Áslægur hryggbólusjúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.*

Imraldi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum, með slæman áslægan hryggbólusjúkdóm, 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

Imraldi er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi.

Í ljós hefur komið að adalimumab hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum í útlimum, samkvæmt röntgenmyndum hjá sjúklingum með samhverfar fjölíða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir starfsvirkni (physical function).

#### Sóri

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

#### Skellusóri hjá börnum

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi 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

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

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

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

### Skammtar

#### *Iktsýki*

Ráðlagður skammtur Imraldi 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 Imraldi.

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

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

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

### Skammtahlé

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

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

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

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

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

### *Sóri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi fyrir 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 Imraldi 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.

### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að sjúklingurinn noti útvortis sóthreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Imraldi 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 Imraldi 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).

### *Crohns sjúkdómur*

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Imraldi 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 Imraldi og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Imraldi að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

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

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

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

### *Sáraristilbólga*

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

### *Æðahjúpsbólga*

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

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skammti.

#### *Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi*

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

#### *Börn*

Imraldi áfyllt sprauta og áfylltur lyfjapenni fást aðeins með 40 mg skammti. Því er ekki hægt að nota Imraldi áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa minna magn en fullan 40 mg skammt. Ef nauðsynlegt er að nota annan skammt skal nota aðrar gerðir lyfsins sem bjóða upp á slíkt.

### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

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

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

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

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

### Festumeinstengd liðagigt

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

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

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

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

### Skellusóri hjá börnum

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

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

<b>Þyngd sjúklings</b>	<b>Skammtaáætlun</b>
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 Imraldi skal fylgja leiðbeiningum hér að framan um skammta og meðferðarlengd.

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

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

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

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

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi stendur. Ráðlagt er að sjúklingur noti daglega sóttþreinsandi lausn til útvortis notkunar á vefjaskemmdir graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Imraldi stendur.

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

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

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

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

### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

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

Þyngd sjúklinga	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul>	20 mg aðra hverja viku
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2</li> </ul>	40 mg aðra hverja viku

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

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

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

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

#### *Sáraristilbólga hjá börnum*

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

**Tafla 5: Imraldi skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu**

Þyngd sjúklings	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi) og</li> <li>• 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)</li> </ul>	• 40 mg aðra hverja viku
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi)</li> </ul>	• 80 mg aðra hverja viku

\* Börn sem ná 18 ára aldri meðan á meðferð með Imraldi 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 Imraldi á ekki við hjá börnum yngri en 6 ára.



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

*Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgujúkdómur þ.m.t. hryggikt*

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

*Æðahjúpsbólga hjá börnum*

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

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

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

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

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

#### Lyfjagjöf

Imraldi er gefið með innælingu undir húð. Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Hægt er að fá 40 mg áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa sjúklingum til þess að gefa heilan 40 mg skammt.

### **4.3 Frábendingar**

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

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

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

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

#### Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

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

### *Alvarlegar sýkingar*

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

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

### *Berklar*

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

Áður en meðferð með Imraldi 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 Imraldi (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 Imraldi er hafin

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Imraldi 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 liggir fyrir.

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

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

### *Aðrar tækifærissýkingar*

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

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

### Endurvirkjun lifrabólgu B

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

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

### Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumabi meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi m.a. heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu, og útlægan afmýlingarsjúkdóm m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísa lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Imraldi handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Imraldi 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 Imraldi er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að meta hvort undirliggjandi eða nýjar afmýlingarraskanir eru til staðar.

### Ofnæmi

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

## Ónæmisbæling

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

### Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF-blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eitilæxla, meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Þetta er hins vegar mjög sjaldgæft. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum á meðferð með TNF-blokkum. Aukin undirliggjandi hættu er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli 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, unglungum og ungmönnum (upp í 22 ára aldur) á meðferð með TNF-blokkum (meðferð hefst  $\leq 18$  ára aldur), þar með talið adalimumabi eftir markaðssetningu lyfsins. Í um það bil helmingi tilvikanna var um að ræða eitilæxli. Í hinum tilvikunum sem greint var frá var um að ræða 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 unglungum á meðferð með TNF-blokkum.

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

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

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

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

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

## Áhrif á blóðmynd

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

## Bólusetningar

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

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

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

## Hjartabilun

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

## Sjálfsöfnæmi

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

## Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

## Skurðaðgerðir

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

eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

### Teppa í smágirni

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

### Aldraðir

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem voru á meðferð með adalimumab 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 þekktu verkun

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

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

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

Ekki er mælt með samhliða notkun Imraldi og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemplandi gigtarlyfja eða TNF-blokka”).

Ekki er mælt með samhliða notkun Imraldi og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemplandi gigtarlyfja eða TNF-blokka”).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Imraldi 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 framskyggri 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 (óaðlagð líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31-4,16). Aðlagð líkindahlutfall (tekið tillit til mismunar í upphafi) var 1,10 (95% CI 0,45-2,73) með samanlagðri iktsýki og Crohns sjúkdómi. Enginn greinilegur munur var milli kvenna sem fengu meðferð með adalimumabi og sem fengu ekki meðferð hvað varðar aukaendapunktana sjálfkrafa fósturlát, minniháttar fæðingargallar, fyrirburðarfæðing, fæðingarstærð og alvarlegar eða tækifærissýkingar og hvorki var greint frá andvana fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

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

Vegna hömlunar TNF $\alpha$ , getur notkun adalimumabs á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörum nýbura. Adalimumab skal einungis nota á meðgöngu ef greinileg þörf er á.

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

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

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

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

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

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

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra geta haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini.

Einnig hefur verið greint frá banvænum og lífshættulegum sýkingum (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingum og berklum), endurvirkjun lifrabólgu B og ýmsum illkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

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

### *Börn*

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

### Tafla yfir aukaverkanir

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



**Tafla 7**  
**Aukaverkanir**

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútubólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og influensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvæf (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannskýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta <sup>1)</sup> , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) <sup>1)</sup> , Kaposi-sarkmei
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 <sup>1)</sup> , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi <sup>1)</sup>

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessapurrd
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi
Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun) mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall <sup>1)</sup> , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) <sup>1)</sup>
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep <sup>1)</sup> , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek <sup>1)</sup> , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi <sup>1)</sup>
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarendsíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B <sup>1)</sup> sjálfsmæmislifrabólga <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun <sup>1)</sup>
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)) <sup>1)</sup> , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlós <sup>1)</sup> , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>1)</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>1)</sup> , æðabólga í húð <sup>1)</sup> , húðskæningur (lichenoid skin reaction) <sup>1)</sup>
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð <sup>1)</sup>
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum <sup>1)</sup>
Nýru og þvaghæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti <sup>1)</sup>
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehydrogenasi í blóði.

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning <sup>2)</sup>
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

<sup>1)</sup> þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

### Æðahjúpsbólga

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

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Aukaverkanir á íkomustað*

Í lykilsamanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9 % sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með Imraldi, einkenni frá stungustað (roða og/eða kláða, blæðingu, verk eða þota), 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 lykilsamanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum og börnum var hlutfall sýkinga 1,51 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 1,46 fyrir hvert sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eða virkt samanburðarlyf. Einkum var um að ræða nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar og skútabólgu. Flestir sjúklinganna héldu áfram að nota adalimumab eftir að sýkingin gekk til baka.

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

Í samanburðarrannsóknnum og opnum rannsóknnum hjá fullorðnum og börnum á adalimumabi hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidiomyces, 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 rannsóknnum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í

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

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

Þegar teknar voru saman upplýsingar úr þessum rannsóknum og opnum framlengdum rannsóknum sem enn standa yfir og er lokið þar sem miðgildi meðferðarlengdar er um það bil 3,3 ár, fjöldi sjúklinga er 6.427 og meðferðin nær yfir 26.439 sjúklingsár er hlutfall illkynja sjúkdóma, annarra en eítillæxla 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 eítillæxla er um það bil 1,3 fyrir hver 1.000 sjúklingsár.

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

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

### *Sjálfsmótefni*

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

### *Lifur og gall*

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

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

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

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

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

Engin aukning ALAT  $\geq 3 \times$  eðlileg efri mörk kom fram í 3. stigs rannsókn á adalimumabi hjá börnum með skellusóra.

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

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

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

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

#### Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

### **4.9 Ofskömmun**

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 hærra en ráðlagður skammtur.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

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

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

#### Verkun og öryggi

##### *Iktsýki*

Í öllum klínísku rannsóknum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumabs var metið í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði. Verkur á stungustað vegna adalimumabs 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  $\geq 18$  ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi og metotrexati í skömmtunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

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

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

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

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

Í RA rannsóknum VI og VII var í hvorri fyrir sig lagt mat á 60 sjúklinga með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru  $\geq 18$  ára. Sjúklingar sem skráðir voru í rannsóknirnar voru annaðhvort að nota adalimumab 40 mg/0,8 ml og mátu meðalverk á stungustað sem a.m.k. 3 cm (á 0-10 cm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale)) eða höfðu ekki notað líftæknilyf og voru að hefja meðferð með adalimumabi 40 mg/0,8 ml. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af adalimumabi 40 mg/0,8 ml eða adalimumabi 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 tölfa á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur. Fyrsti endapunktur RA rannsókna VI og VII var verkur á stungustað strax eftir inndælingu mælt samkvæmt 0-10 cm á sjónrænum kvarða.



## ACR svörun

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexat

<sup>\*\*</sup> p < 0,01, adalimumab samanborið við lyfleysu

- Á ekki við

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

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

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

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

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

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

Svörun	Metotrexa t N = 257	Adalimuma b N = 274	Adalimumab/metotrexa t N = 268	p- gildi <sup>a</sup>	p- gildi <sup>b</sup>	p- gildi <sup>c</sup>
<b>ACR 20</b>						
<b>Vika 52</b>	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,00 1	0,043
<b>Vika 10 4</b>	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,00 1	0,140
<b>ACR 50</b>						
<b>Vika 52</b>	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,317
<b>Vika 10 4</b>	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,162
<b>ACR 70</b>						
<b>Vika 52</b>	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,656
<b>Vika 10 4</b>	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,00 1	< 0,00 1	0,864

<sup>a</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>b</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumab einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

<sup>c</sup>p-gildi úr pöruðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi

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

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

#### Svörun samkvæmt myndgreiningu

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metinn með myndgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 48 sjúklingar enga versnun vefjaskemmda, skilgreint sem breyting frá grunnlínu mTSS (Total Sharp score) sem er 0,5 eða minni. Eftir 10 ár voru 79 af 207 sjúklingum sem í upphafi fengu meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku metnir með myndgreiningu. 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 <sup>a</sup>	Adalimumab /MTX 40 mg aðra hverja viku	Lyfleysa/MTX- adalimumab /MTX (95 % öryggisbil <sup>b</sup> )	p-gildi
<b>Heildar Sharp skor</b>	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<b>Úrátustig</b>	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
<b>JSN<sup>d</sup> skor</b>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotrexat

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

<sup>c</sup> Á grundvelli raðgreiningar

<sup>d</sup> Þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score)

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

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

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

<sup>a</sup> p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með metotrexati einu sér og samsettri adalimumab/metotrexat meðferð, með Mann-Whitney U prófi

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

<sup>c</sup> p-gildi úr pörðum samanburði á meðferð með adalimumabi einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi

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

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

### Lífsgæði og starfsvirkni

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

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

Í RA rannsókn V sást meiri ávinningur ( $p < 0,001$ ) eftir 52 vikur hvað varðar HAQ fötlunarstuðul og líkamlega þáttinn í SF 36, þegar um var að ræða samsetta adalimumab/metotrexat meðferð en þegar um var að ræða meðferð með metotrexati einu sér eða adalimumabi einu sér og ávinningurinn hélst út viku 104. Hjá þátttakendum 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 adalimumabs 40 mg/0,8 ml og adalimumabs 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 hryggbólgujúkdómur

#### Hryggikt

Lagt var mat á adalimumab 40 mg aðra hverja viku hjá 393 sjúklingum í tveimur slembuðum, 24 vikna tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá sjúklingum með virka hryggikt (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] að meðaltali 6,3 hjá öllum hópum) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel. Sjötíu og níu (20,1 %) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 37 (9,4 %) sjúklingar fengu meðferð með sykursterum. Á eftir blindaða tímabilinu kom opið tímabil þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, í allt að 28 vikur til viðbótar. Þeir ( $n=215$ , 54,7 %) sem ekki náðu ASAS 20 í vikum 12, 16 eða 20 fóru beint yfir í opna rannsókn (early escape) og fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, auk þess sem svo var litið á í tvíblindu tölfræðigreiningunni að þeir hefðu ekki svarað meðferðinni.

Í stærri AS rannsókninni I, sem 315 sjúklingar tóku þátt í, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar einkenni hryggiktar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi, samanborið við lyfleysu. Marktæk svörun kom fyrst fram í viku 2 og hélst út viku 24 (sjá töflu 12).

**Tafla 12**  
**Verkunarsvörun í lyfleystýrðri hryggiktarrannsókn - rannsókn I**  
**Minnkun einkenna**

Svörun	Lyfleysa N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 20		
Vika 2	16 %	42 % <sup>***</sup>
Vika 12	21 %	58 % <sup>***</sup>
Vika 24	19 %	51 % <sup>***</sup>
ASAS 50		
Vika 2	3 %	16 % <sup>***</sup>
Vika 12	10 %	38 % <sup>***</sup>
Vika 24	11 %	35 % <sup>***</sup>
ASAS 70		
Vika 2	0 %	7 % <sup>**</sup>
Vika 12	5 %	23 % <sup>***</sup>
Vika 24	8 %	24 % <sup>***</sup>
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Vika 2	4 %	20 % <sup>***</sup>
Vika 12	16 %	45 % <sup>***</sup>
Vika 24	15 %	42 % <sup>***</sup>

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

<sup>a</sup> Mat á hryggikt

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

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

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

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

Rannsókn nr-axSpA I

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

Þrjátíu og þrjár (18 %) sjúklingar fengu samhliða meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum og 146 (79 %) sjúklingar voru á bólgueyðandi gigtarlyfi við upphaf rannsóknarinnar. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins var opið tímabil, þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg undir húð, aðra hverja viku,

í 144 vikur til viðbótar. Niðurstöður í viku 12 sýndu tölfræðilega marktækan bata með tilliti til einkenna virks nr-axSpA hjá sjúklingum sem fengu adalimumab samanborið við lyfleysu (tafla 13).

**Tafla 13**  
**Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I**

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

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

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

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

<sup>d</sup> meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

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

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

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

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

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

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

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

Í opinni framhaldsrannsókn hélt bati á einkennum við meðferð með adalimumabi út viku 156.

#### Hömlun bólgu

Marktækur bati á einkennum bólgu hélt hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi mælt með hs-CRP og segulómun fyrir bæði spjald-og mjaðmarbeinslið í viku 156 og hrygginn út viku 104.

#### Lífsgæði og starfsvirkni

Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni var metið með HAQ-S og SF-36. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom í ljós á heildarskori adalimumabs, 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

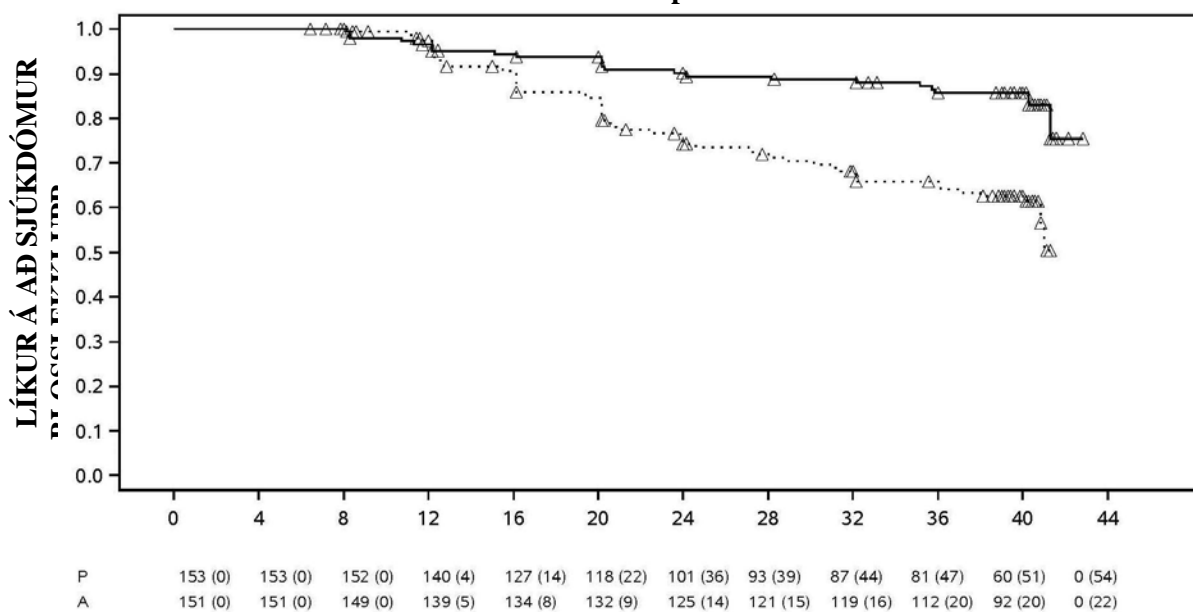
#### Rannsókn nr-axSpA II

673 sjúklingar með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [BASDAI] að meðaltali 7,0) sem höfðu ófullnægjandi svörun við  $\geq 2$  bólgueyðandi gigtarlyfjum, eða óþol eða með frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum tóku þátt í opna tímabili rannsóknar nr-axSpA II þar sem þeir fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku í 28 vikur. Sjúklingarnir voru einnig með áþreifanlegar vísbendingar um bólgu í spjaldlið eða hrygg við segulómun eða hækkað hs-CRP. Sjúklingar sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í a.m.k 12 vikur (N=305) (ASDAS < 1,3 í vikum 16, 20, 24 og 28) á opna tímabilinu var síðan slembiraðað og fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með adalimumab 40 mg aðra hverja viku (N=152) eða lyfleysu (N=153) í aðrar 40 vikur á tvíblinda, lyfleysustýrða tímabilinu

(heildartími rannsóknar 68 vikur). Þátttakendur þar sem sjúkdómur blossaði upp á tvíblinda tímabilinu máttu fá adalimumab 40 mg björgunarmeðferð aðra hverja viku í a.m.k. 12 vikur.

Aðalendapunktur verkunar var sá hluti sjúklinga þar sem sjúkdómur hafði aldrei blossað upp á 68 vikum rannsóknarinnar. Skilgreining á að sjúkdómur blossi upp var skilgreint sem ASDAS  $\geq 2,1$  við tvær heimsóknir í röð með fjögurra vikna millibili. Hjá hlutfallslega fleiri sjúklingum á adalimumab blossaði sjúkdómurinn ekki upp á tvíblinda tímabilinu borið saman við þá sem fengu lyfleysu (70,4 % á móti 47,1%;  $p < 0,001$ ) (mynd 1).

**Mynd 1: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma þar til sjúkdómur blossar upp í rannsókn nr-axSpA II**



**TÍMI (VIKUR)**

Meðferð      ..... Lyfleysa      ——— Adalimumab      Δ Mæling takmörkuð

(censored)

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

Af þeim 68 sjúklingum þar sem sjúkdómur blossaði og voru í hóp þar sem meðferð var hætt, luku 65 12 vikna björgunarmeðferð með adalimumab, þar af náðu 37 (56,9%) aftur sjúkdómshléi (ASDAS < 1,3) 12 vikum eftir að opna meðferðin var hafin á ný.

Í viku 68 sýndu sjúklingar sem fengu samfellda meðferð með adalimumab tölfræðilega marktækt meiri bata m.t.t. einkenna virks nr-axSpA borið saman við sjúklinga í hópnum þar sem meðferð var hætt á tvíblinda tímabili rannsóknarinnar (tafla 14).

**Tafla 14**  
**Verkunarsvörun á lyfleystýrðu tímabili í rannsókn nr-axSpA II**

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

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Upphafsgildi er er skilgreint sem upphafsgildi á opnu tímabili þegar sjúklingar voru með virkan sjúkdóm.

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

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

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

### Sóraliðbólga

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

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

**Tafla 15**  
**ACR svörun í lyfleystýrðum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðbólgu (Hlutfall sjúklinga)**

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

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

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

- Á ekki við

ACR svörun í PsA rannsókn I var svipuð hvort sem var með eða án samhliða meðferðar með metotrexati.

ACR svörun hélt áfram í opnu framhaldsrannsókninni í allt að 136 vikur.



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

Meðferð með adalimumabi hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlíma samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik),  $0,8 \pm 2,5$  í hópnum sem fékk lyfleysu (í viku 24) samanborið við  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) í hópnum sem fékk adalimumab (í viku 48).

Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með adalimumab og sýndu ekki versnun við myndgreiningu frá upphafsgildi að viku 48 ( $n=102$ ) sýndu 84 % áfram enga versnun samkvæmt myndgreiningu í 144 vikna meðferð. Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi sýndu tölfraðilega marktæka framför í starfsvirkni metna með HAQ og bætt SF 36 (Short Form Health Survey), miðað við lyfleysu í viku 24. Bætt starfsvirkni hélt áfram meðan á opnu rannsókninni stóð að viku 136.

### Sóri

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

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

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

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

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

**Tafla 16**  
**Sórarannsókn I (REVEAL) - verkun eftir 16 vikur**

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

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

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

**Tafla 17**  
**Sórarannsókn II (CHAMPION) - Verkun eftir 16 vikur**

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

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

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

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

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab samanborið við metotrexat

Í sórarannsókn I kom fram „missir fullnægjandi svörunar“ hjá 28 % sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun og var að nýju skipt með slembivali yfir í lyfleysu í viku 33 en þetta hlutfall var 5 % hjá þeim sem héldu áfram að nota adalimumab,  $p < 0,001$  (PASI skor eftir viku 33 og í eða fyrir viku 52 sem leiddi til  $< 50$  PASI svörunar samanborið við upphafsgildi og að minnsta kosti 6 stiga aukningar í PASI skori miðað við viku 33). Af þeim sjúklingum sem misstu fullnægjandi svörun eftir að hafa verið 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 (fyrrri hópur) og 24 vikur (seinni hópur).

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

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

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

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

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

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

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-skori fyrir naglasóra (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 18). Adalimumab sýndi meðferðarávinning hjá sjúklingum með naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis ( $BSA \geq 10\%$  (60 % sjúklinga) og  $BSA < 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % sjúklinga)).

**Tafla 18**  
**Verkunarniðurstöður úr sórarannsókn IV eftir 16, 26 og 52 vikur**

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

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

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

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

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

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsóknum HS-I og HS-II voru hæfir til að fara í opna framhaldsrannsókn þar sem adalimumab 40 mg var gefið vikulega. Meðalútsetning hjá öllum sem fengu adalimumab var 762 dagar. Á meðan á öllum 3 rannsóknunum stóð notuðu sjúklingar útvortis sóttreinsandi 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 herra hlutfall sjúklinga á meðferð með adalimumabi HiSCR *borið saman við* lyfleysu. Í viku 12 fann marktækt herra hlutfall sjúklinga í rannsókn HS-II fyrir klínískt marktækri minnkun á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu (sjá töflu 19). Sjúklingar sem fengu meðferð með adalimumabi voru í marktækt minni hættu á að sjúkdómurinn blossaði upp á 12 vikna meðferðartímabilinu í upphafi.

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

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

\*  $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$ , adalimumab borið saman við lyfleysu

<sup>a</sup> Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað

<sup>b</sup> Hjá sjúklingum með upphafsskor  $\geq 3$  eða hærra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svítakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 - 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér

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

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 hærra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með adalimumabi en hjá sjúklingum þar sem tíðni skammta var lækkuð í aðra hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 20).

**Tafla 20**  
**Hlutfall sjúklinga<sup>a</sup> sem náðu HiSCR<sup>b</sup> í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumabi í viku 12**

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

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

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

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

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

## Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá yfir 1500 sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm (CDAI [Crohn's Disease Activity Index]  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ), í slembuðum, tví-blindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Samhliða notkun fastra skammta af aminosalicylötum, barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfjum var leyfð og 80 % sjúklinganna héldu áfram notkun að minnsta kosti eins þessara lyfja.

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

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

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

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

### Lífsgæði

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

### Sáraristilbólga

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

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

Í UC-II rannsókninni fengu 248 sjúklingar 160 mg af adalimumabi í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg aðra hverja viku eftir það og 246 sjúklingar fengu lyfleysu. Klínískar niðurstöður voru metnar fyrir innleiðingu sjúkdómshlé í viku 8 og fyrir viðhald sjúkdómshlé í viku 52.

Sjúklingar sem fengu innleiðingu með 160/80 mg af adalimumabi náðu tölfræðilega marktækt oftar í prósentum, klínísku sjúkdómshléi *borið saman við* lyfleysu í UC-I rannsókninni (18 % samanborið við 9 % talið í sömu röð,  $p=0,031$ ) og í UC-II rannsókninni (17 % samanborið við 9 % talið í sömu röð,  $p=0,019$ ). Meðal þeirra sem fengu adalimumab og voru í sjúkdómshléi í viku 8 í UC-II rannsókninni voru 21/41 (51 %) í sjúkdómshléi í viku 52.

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

**Tafla 23**  
**Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC-II rannsókninni**  
**(Hlutfall sjúklinga)**

	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku
<b>Vika 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klínísk svörun	18 %	30 % *
Klínískt sjúkdómshlé	9 %	17 % *
Bati slímhúðar	15 %	25 % *
Sjúkdómshlé án steranotkunar í $\geq 90$ daga <sup>a</sup>	6 % (N = 140)	13 % * (N = 150)
<b>Vika 8 og 52</b>		
Viðvarandi svörun	12 %	24 % **
Viðvarandi sjúkdómshlé	4 %	8 % *
Viðvarandi bati slímhúðar	11 %	19 % *

Klínískt sjúkdómshlé er Mayo skor  $\leq 2$  með engu undirskori  $>1$ ;

Klínísk svörun minnkar um  $\geq 3$  stig og  $\geq 30$  % frá upphafsgildi skv. Mayo skori auk lægra undirskors  $\geq 1$  sem metur blæðingu frá endaparmi [RBS] eða algilt RBS 0 eða 1;

\*  $p < 0,05$  fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

\*\* $p < 0,001$  fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

<sup>a</sup> Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

Af þeim sjúklingum sem svöruðu í viku 8 sýndu 47 % enn svörun í viku 52, 29 % voru í sjúkdómshléi, 41 % sýndu bata í slímhúð og 20 % voru í sjúkdómshléi án steranotkunar í  $\geq 90$  daga.

Um það bil 40 % sjúklinga í UC-II rannsókninni höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokkunum infliximab. Verkun adalimumabs hjá þessum sjúklingum var minni samanborið við sjúklingana sem aldrei höfðu áður verið meðhöndlaðir með TNF-blokka. Meðal sjúklinganna sem höfðu áður fengið árangurslausa meðferð með TNF-blokka, náðist sjúkdómshlé í viku 52 hjá 3 % sjúklinga sem fengu lyfleysu og 10 % sjúklinga sem fengu adalimumab.

Sjúklingar úr rannsóknum UC-I og UC-II fengu val um að halda áfram í opinni 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 adalimumabs var metið hjá fullorðnum sjúklingum með miðlæga, baklæga og útbreidda æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki er af völdum sýkingar, að undanskildum sjúklingum með einangraða fremri æðahjúpsbólgu í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (UV I og II). Sjúklingar fengu lyfleysu eða adalimumab sem 80 mg upphafsskammt, fylgt eftir með 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur var gefinn. Samhliða stöðugir skammtar af einu ónæmistemprandi lyfi sem ekki var líffræðilegt voru leyfðir.

Rannsóknin UV I lagði mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (10 til 60 mg/dag af prednisón til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt 60 mg/dag af prednisón við upphaf rannsóknar, fylgt eftir með áætlun um lækun skammta smám saman sem skylt var að fara eftir og meðferð barkstera að fullu hætt við viku 15.

Rannsóknin UV II lagði mat á 226 sjúklinga með óvirka æðahjúpsbólgu sem þurftu langvarandi meðferð með barksterum (10 til 35 mg/dag af prednisón til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og meðferð með barksterum að fullu hætt við viku 19.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var „tíminn til 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 adalimumabi.

### Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfraðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 24). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 2).

**Tafla 24**  
**Tími til meðferðarþrests í rannsóknum UV I og UV II**

Greining Meðferð	N	Brestur N (%)	Miðgildi tíma til meðferðarþrests (mánuðir)	Áhættuhlutfall <sup>a</sup>	95 % Öryggisbil HR	P gildi <sup>b</sup>
<b>Tími til meðferðarþrests við eða eftir viku 6 í rannsókn UV I</b>						
Grunngreining (ITT)						
Lyfleysa	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	<0,001
<b>Tími til meðferðarþrests við eða eftir viku 2 í rannsókn UV II</b>						
Grunngreining (ITT)						
Lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39;0,84	0,004

Athugið: Meðferðarþrestur 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 meðferðarþrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

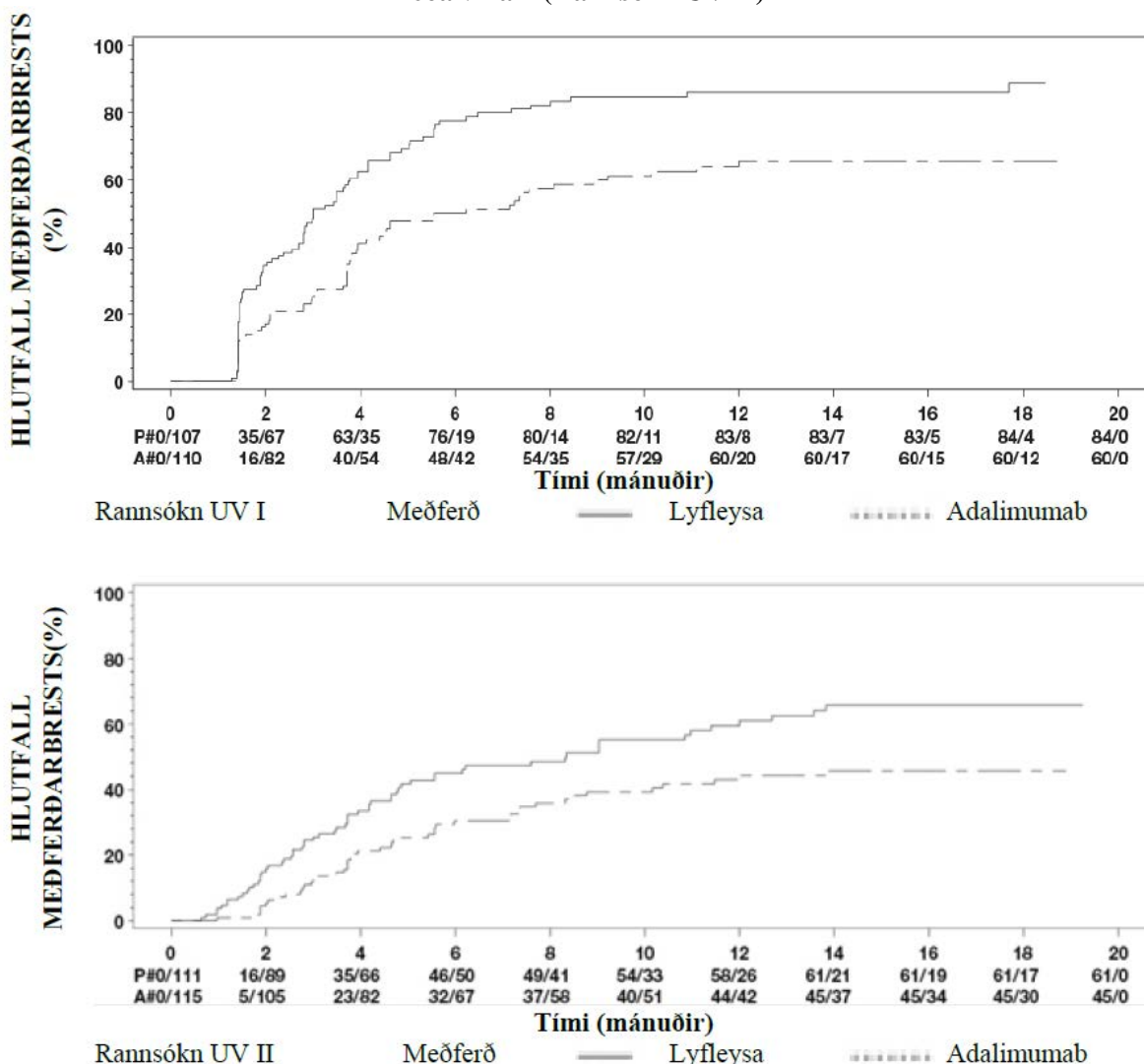
<sup>a</sup> Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt

<sup>b</sup> Tvíhliða P gildi úr log rank prófi

<sup>c</sup> NE = ekki metanlegt. Færri en helmingur sjúklinga í hættu fengu tilvik

## Mynd 2

### Kaplan-Meier gröf samantekt á tíma til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða vika 2 (Rannsókn UV II)



Athugið: P# = Lyfleysa (fjöldi atvika/fjöldi í hættu); A# = adalimumab (fjöldi atvika/fjöldi í hættu).

Marktækur munur sást í rannsókn UV I adalimumab í hag *samanborið* við lyfleysu fyrir hvern þátt meðferðarbrests. Marktækur munur sást í rannsókn UV II aðeins fyrir sjónskerpu en aðrir þættir voru adalimumab tölulega í hag.

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum án samanburðar, UV I og UV II voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávíka 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  $\leq 0,5+$ , VH stig  $\leq 0,5+$ ) með samtímis steraskammt  $\leq 7,5$  mg á dag og 178 (66,2 %) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur  $< 5$  stöfum) hjá 88,6 % augna í viku 78. Upplýsingum sem safnað var eftir viku 78 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður en fjölda skráðra sjúklinga fækkaði eftir þennan tíma. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni, hættu samtals 18 % vegna aukaverkana og 8 % vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

*Lífsgæði*

Niðurstöður skráðar af sjúklingum varðandi sjóntengda virkni voru mældar í báðum klínísku rannsóknunum með NEI VFQ-25. Í rannsókn UV I var adalimumab tölulega betra í meirihluta undirstiga með tölfræðilega marktækan meðalmun fyrir almenna sjón, augnverk, nærsjón, geðheilsu, og heildarstig og fyrir almenna sjón og geðheilsu í rannsókn UV II. Í rannsókn UV I voru áhrif tengd sjón adalimumab tölulega ekki í hag fyrir litasjón og fyrir litasjón, jaðarsjón og nærsjón í rannsókn UV II.

### Ónæmingargeta

Mótefni gegn adalimumabi geta myndast meðan á meðferð stendur með adalimumabi. Myndun mótefna gegn adalimumabi tengist aukinni úthreinsun og minni verkun adalimumabs. Engin augljós tengsl eru milli tilvistar mótefna gegn adalimumabi og myndunar aukaverkana.

### Börn

#### *Sjálfvakin liðagigt hjá börnum*

#### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í tveimur rannsóknum (pJIA I og II) hjá börnum með virka sjálfvaka fjölliðagigt eða pJIA (polyarticular course juvenile idiopathic arthritis), þar sem sjúkdómurinn hafði byrjað á mismunandi vegu (yfirleitt með neikvæðan gigtarþátt eða jákvæð próf fyrir fjölliðagigt og liðagigt sem hefur náð til nokkurra liða).

#### pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvaka 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 (NSAID) og/eða prednisóni ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m<sup>2</sup> upp að hámarksskammti 40 mg adalimumabs aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 25.

**Tafla 25**

#### **Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum**

<b>Aldurshópur</b>	<b>Fjöldi sjúklinga í upphafi N (%)</b>	<b>Minnsti, miðgildis og hámarksskammtur</b>
4 til 7 ára	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 ára	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 ára	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Sjúklingar með barna ACR 30 svörun í viku 16 voru hæfir til að vera slembiraðað í tvíblinda hlutann og fengu annaðhvort adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja viku í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um  $\geq 30$  % frá upphafsgildi í  $\geq 3$  af 6 ACR viðmiðunargildum barna,  $\geq 2$  virkir liðir og bati um  $> 30$  % í ekki fleiri en 1 af 6 viðmiðunargildunum. Eftir 32 vikur eða þegar sjúkdómur blossaði upp voru sjúklingarnir hæfir til að fara í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar.

**Tafla 26**  
**Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)**

Hópur	Metotrexat		Án metotrexat	
Fasi				
Opinn innleiðsluhluti 16 vikur				
Barna ACR 30 svörun (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Verkun-niðurstöður				
Tvíblint 32 vikur	Adalimumab /metotrexat (N = 38)	Lyfleysa/metotrexat (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Lyfleysa (N = 28)
Sjúkdómur blossar upp við lok 32 vikna <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Miðgildi tíma þar til sjúkdómur blossar upp	> 32 vikur	20 vikur	> 32 vikur	14 vikur

<sup>a</sup> Barna ACR 30/50/70 svörun í viku 48 marktækt meiri en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Hjá þeim sem sýndu svörun í viku 16 (n = 144) var barna ACR 30/50/70/90 svörun viðhaldið í allt að sex ár í opna viðbótarhlutanum hjá sjúklingum sem fengu adalimumab út rannsóknartímamann. Alls fengu 19 einstaklingar meðferð í 6 ár eða lengur, af þeim voru 11 á aldrinum 4 til 12 ára og 8 á aldrinum 13 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumab og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun adalimumabs ráðlögð í samhliða meðferð með metotrexati og sem einlyfjameðferð fyrir þá sjúklinga sem meðferð með metotrexati á ekki við hjá (sjá kafla 4.2).

#### pJIA II

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í opinni, fjölsetra rannsókn hjá 32 börnum (2 - < 4 ára eða 4 ára og eldri sem vógu < 15 kg) með miðlungsvirka eða mjög virka fjölliðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs af adalimumabi, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

Í 12. viku var PaedACR30 svörun 93,5 % og í 24. viku var svörunin 90,0 %, samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach). Hlutfall sjúklinga með PaedACR50/70/90 í 12. viku var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og í 24. viku 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Meðal þeirra sem sýndu svörun (Pediatric ACR 30) í 24. viku (n = 27 af 30 sjúklingum), hélst svörunin í allt að 60 vikur í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

#### Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindra hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunnildi að

12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6 % (88,9 % að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við 11,6 % (50,0 % að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84 %) sjúklingi í adalimumab hópnum sem hélt 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 adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA  $\geq$  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)  $\geq$  20 eða  $\geq$  10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósameðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

Sjúklingar fengu adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku (allt að 40 mg), 0,4 mg/kg aðra hverja viku (allt að 20 mg) eða metotrexat 0,1 – 0,4 mg/kg vikulega (allt að 25 mg). Eftir 16 vikur höfðu fleiri sjúklingar sýnt jákvæða svörun sem var slembiraðað til að fá adalimumab 0,8 mg/kg (t.d. PASI 75) en þeir sem fengu 0,4 mg/kg aðra hverja viku eða metotrexat.

**Tafla 27**  
**Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur**

	Metotrexat <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg aðra hverja viku N = 38
<b>PASI 75<sup>b</sup></b>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
<b>PGA: Ekkert/lágmark<sup>c</sup></b>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = metotrexat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat

Sjúklingar sem náðu PASI 75 svörun og PGA ekkert eða í lágmarki voru teknir af meðferð í allt að 36 vikur og fylgst var með hvort sjúkdómurinn versnaði (þ.e. versnun um a.m.k. 2 PGA stig). Sjúklingar fengu síðan aftur meðferð með adalimumabi 0,8 mg/kg aðra hverja viku í 16 vikur til viðbótar og svörun sem kom fram við endurmeðferð var svipuð og var á fyrra tvíblinda tímabilinu: PASI 75 svörun var 78,9 % (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6 % (10 af 19 þátttakendum).

Í opna hluta rannsóknarinnar hélst svörun PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki í allt að 52 vikur án þess að eitthvað nýtt kæmi fram um öryggi.

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglíngum

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu. Áætluð verkun adalimumabs til meðferðar hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu byggist á verkun og sambandi útsetningar og svörunar hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og líkum á því að sjúkdómsgangur, lífeðlismeinafræði og áhrif lyfsins sé í megindrattum svipuð og hjá fullorðnum við sömu útsetningu. Öryggi ráðlagðs skammts af adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er byggt á öryggi við allar ábendingar adalimumabs hjá fullorðnum og börnum við svipaða eða tíðari skammta (sjá kafla 5.2).

## Crohns sjúkdómur hjá börnum

Lagt var mat á adalimumab í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn sem gerð var til þess að meta öryggi og verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með skömmtum byggðum á líkamsþyngd (< 40 kg eða ≥ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6-17 ára með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættilir 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 klíníks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 29. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 30.

**Tafla 29**  
**CD rannsókn hjá börnum**  
**PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun**

	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
<b>Vika 26</b>			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7 %	28,4 %	0,075
Klínísk svörun	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Vika 52</b>			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3 %	23,2 %	0,100
Klínísk svörun	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum

**Tafla 30**  
**CD rannsókn hjá börnum**  
**Notkun barkstera eða notkun ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla**

	<b>Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku</b>	<b>Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku</b>	<b>P gildi<sup>1</sup></b>
<b>Notkun barkstera hætt</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Vika 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Vika 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Vika 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Sjúkdómshlé með tilliti til fistla<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Vika 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Vika 52,	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum

<sup>2</sup> Aðeins skal hætta meðferð með ónæmisbælandi lyfjum í eða eftir viku 26 samkvæmt ákvörðun rannsakanda hafi sjúklingur náð viðmiðum klínískrar svörunar

<sup>3</sup> skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við 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 líkamspýngdarstuðul og vaxtarhraða í báðum meðferðarhópunum.

Tölfræðilega og klínískt marktæk aukning miðað við upphafsgildi kom einnig í ljós í báðum meðferðarhópunum með tilliti til lífsgæða (þ.m.t. IMPACT III).

Eitt hundrað sjúklingar (n = 100) úr CD rannsókninni hjá börnum héldu áfram í opinni 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 adalimumabs var metin í fjölsetra, slembiraðaðri tvíblindri rannsókn hjá 93 börnum á aldrinum 5 til 17 ára með miðlungs til alvarlega sáraristilbólgu (Mayo-skor 6 til 12 með speglunar undirskori upp á 2 til 3, staðfest með miðlægum aflestri úr speglun) sem ekki höfðu svarað hefðbundinni meðferð nægilega vel eða ekki þolað hana. U.þ.b. 16 % sjúklinga í rannsókninni hafði ekki svarað fyrri meðferð með TNF-blokka. Sjúklingum sem fengu barkstera við skráningu í rannsóknina var heimilt að minnka skammt barksterameðferðarinnar eftir viku 4.

Á innleiðingartímabili rannsóknarinnar var 77 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá tvíblinda meðferð með adalimumabi, annars vegar innleiðsluskammtinn 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2; og hins vegar innleiðsluskammtinn 20,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysu í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2. Báðir hóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6. Í kjölfar breytingar á rannsóknarsniðinu fengu þeir 16 sjúklingar sem eftir voru og voru skráðir í rannsóknina á innleiðslutímabilinu opna meðferð með adalimumabi með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækun á PMS  $\geq$  2 stig og  $\geq$  30 % frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumabi í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku. Áður en gerð var breyting á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu 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 aðalendapunktur rannsóknarinnar voru klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS (skilgreint sem  $PMS \leq 2$  og ekkert einstakt undirskor  $> 1$ ) í viku 8, og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS (Full Mayo Score) (skilgreint sem Mayo-skor  $\leq 2$  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 adalimumab kemur fram í töflu 31.

**Tafla 31**  
**Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0/ lyfleysa í viku 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1</b> N = 47
Klínískt sjúkdómshlé	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 <sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 <sup>c</sup> Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með Aths. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6 Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktinn		

Í viku 52 voru eftirfarandi þættir metnir: klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem sýndu svörun (e. responders) í viku 8; klínísk svörun samkvæmt FMS (skilgreind sem lækkun á Mayo-skori um  $\geq 3$  stig og  $\geq 30\%$  frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (skilgreindur sem Mayo- speglunarskor  $\leq 1$ ) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem náðu sjúkdómshléi (e. remitters) í viku 8; og hlutfall þátttakenda sem náðu sjúkdómshléi án barkstera samkvæmt FMS af þeim sem sýndu svörun í viku 8 var metið hjá sjúklingum sem fengu adalimumab í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmtnum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg), og hjá sameinuðu tvíblindu viðhaldsskammtahópnum (tafla 32).

**Tafla 32**  
**Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg aðra hverja viku</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>b</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg í hverri viku</b> 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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku <sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku <sup>c</sup> 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 könnunarendapunktur verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækkun á PUCAI um  $\geq 20$  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**

	<b>Vika 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0/ lyfleysa í viku 1</b> N = 30	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b> <b>Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1</b> 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 %)
	<b>Vika 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg aðra hverja viku</b> N = 31	<b>Adalimumab<sup>e</sup></b> <b>Að hámarki 40 mg í hverri viku</b> N = 31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  
<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2  
<sup>c</sup> Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumabi 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með  
<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku  
<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku  
Aths. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6  
Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana  
Aths. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52

Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og fengu nýja innleiðslumeðferð á viðhaldstímabilinu náðu 2/6 (33 %) klínískri svörun samkvæmt FMS í viku 52.

### Lífsgæði

Hjá hópnum sem fengu meðferð með adalimumabi komu klínískt marktækar framfarir frá upphafsgildum fram bæði hvað varðar skor samkvæmt IMPACT III og mati umönnunaraðila á WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Sjá mátti klínískt marktæka aukningu (bætingu) á vaxtarhraða frá upphafsgildum hjá hópnum sem fengu meðferð með adalimumabi, og klínískt marktæka aukningu (bætingu) á líkamsþyngdarstuðli frá upphafsgildum hjá þátttakendum sem fengu háa viðhaldsskammta, að hámarki 40 mg (0,6 mg/kg) í hverri viku.

### *Æðahjúpsbólga hjá börnum*

Öryggi og verkun adalimumab var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með

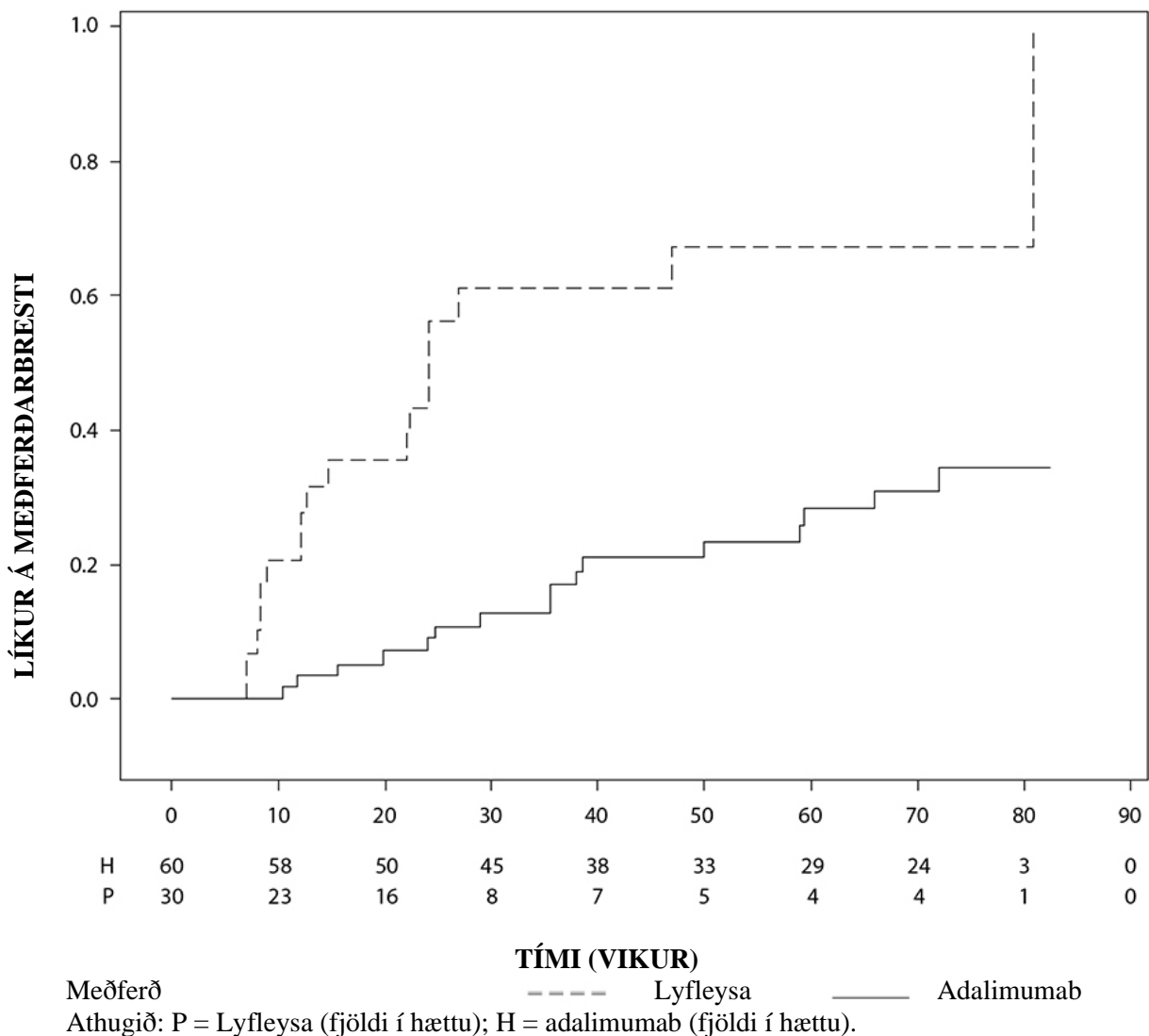
metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

Aðalendapunktur var tími fram að meðferðarbresti. Skilmerki meðferðarbrests var versnandi augnbólga eða viðvarandi óbreytt augnbólga, bati að hluta til ásamt viðvarandi fjölkvillum sem komu fram eða versnun fjölkvilla í augum, samhliða notkun annarra lyfja ekki leyfð og ekki leyfilegt að fresta meðferð í lengri tíma.

### Klínísk svörun

Adalimumab lengdi marktækt tímamann fram að meðferðarbresti samanborið við lyfleysu (sjá mynd 3,  $P < 0,0001$  frá log rank prófi). Miðgildi tíma fram að meðferðarbresti var 24,1 vika hjá þeim sem fengu lyfleysu en ekki var hægt að meta miðgildi tíma fram að meðferðarbresti hjá þeim sem fengu adalimumab þar sem innan við helmingur þeirra varð fyrir meðferðarbresti. Adalimumab dró verulega úr hættu á meðferðarbresti eða um 75 % miðað við lyfleysu eins og sést með áhættuhlutfallinu (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

**Mynd 3: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókn á æðahjúpsbólgu hjá börnum**



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64 %. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var þéttinn skammtaháð. Eftir 0,5 mg/kg (~ 40 mg) skammta var úthreinsun á bilinu 11 til 15 ml/klst, dreifingarrúmmálið ( $V_{ss}$ ) frá 5 til 6 lítrum og lokaprep helmingunartímans var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31-96 % þess sem var í sermi.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku undir húð hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki var lægsta þéttni við jafnvægi um 5 µg/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 µg/ml (við samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

Eftir gjöf á 24 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>2</sup> var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni adalimumabs í sermi 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

Eftir gjöf 24 mg/m<sup>2</sup> (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 samhliða notkunar metotrexats og 11.8 ± 4.3 µg/ml með samhliða notkun metotrexats.

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi undir húð aðra hverja viku hjá fullorðnum sjúklingum með áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggigt, 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 svtakirtlabólgu leiddi 160 mg skammtur af adalimumabi í viku 0 sem fylgt var eftir með 80 mg í viku 2 til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs var u.þ.b. 7 til 8 µg/ml í viku 2 og viku 4. Meðaltal lægstu jafnvægisþéttni í viku 12 fram yfir viku 36 var u.þ.b. 8 til 10 µg/ml meðan á meðferð með 40 mg adalimumab vikulega stóð.

Útsetning fyrir adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svtakirtlabólgu var áætluð með notkun lyfjahvarfalíkans og hermun byggt á lyfjahvörfum við allar ábendingar hjá sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn barnaliðagigt, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Ráðlögð skömmtunaráætlun handa unglingsum með graftarmyndandi svtakirtlabólgu er 40 mg aðra hvora viku. Þar sem líkamsstærð getur haft 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 adalimumabs í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5,5 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 80 mg í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 µg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur 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 adalimumabs í viku 0, sem fylgt er eftir með 80 mg af adalimumabi í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 8 µg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með sáraristilbólgu sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Í kjölfar gjafar skammta sem miðaðir voru við þyngd, 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku undir húð hjá börnum með sáraristilbólgu var lágildi 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 lágildi 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, sjálfvakinn liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

Lyfjahvörf þýðis og hermilíkan lyfjahvarfa/lyfhrifa spáði fyrir um sambærilega útsetningu fyrir adalimumabi og verkun hjá sjúklingum sem fá meðferð með 80 mg aðra hverja viku þegar borið er saman við 40 mg í hverri viku (þ.m.t. fullorðnir sjúklingar með iktsýki, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, sáraristilbólgu, Crohns sjúkdóm eða sóra, unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og börn ≥ 40 kg með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu).

### Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakinn liðagigt (sjálfvakinn fjöllliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband milli útsetningar og

svörunar milli plasmabéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmabéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Samband útsetningar og svörunar, og béttni 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 béttni 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. Béttni óbundins adalimumabs (ekki bundið við mótefni gegn adalimumabi (anti-adalimumab antibodies [AAA])) í sermi var lægri hjá sjúklingum sem voru með mælanlegt AAA.

### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumabi hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir stakan skammt, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomolgus öpum í skömmunum 0, 30 og 100 mg/kg (9-17 apar/hóp), komu ekki fram neinar vísbendingar um fósturskemmdir af völdum adalimumabs. Hvorki rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né venjulegt mat á frjósemi og eiturverkunum eftir fæðingu hafa verið gerðar fyrir adalimumab vegna skorts á heppilegu líkani fyrir mótefni sem hafa takmarkaða víxlvirkni við TNF nagdýra og vegna myndunar hlutleysandi mótefna í nagdýrum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Einbasískt natríumfosfateinhýdrat  
Tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat  
Rafsýra  
Tvíbasískt natríumsúksínat  
Histidín  
Histidín hýdróklórídeinhýdrat  
Mannitól  
Pólýsorbit 20  
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

30 mánuðir.

### 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 Imraldi áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25 °C í allt að 31 sólarhring samfleytt. Sprautuna eða lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 31 sólarhrings.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri einnota sprautu (gler af tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf, gúmmístimpli (klóróbútýl), stimpilstöng, öryggishólk og fingrabrún, til notkunar fyrir sjúkling.

Pakkning með:

- 1 áfylltri sprautu með 2 sprittþurrkum
- 2 áfylltum sprautum, hver með 1 sprittþurrku
- 4 áfylltum sprautum, hver með 1 sprittþurrku
- 6 áfylltum sprautum, hver með 1 sprittþurrku

#### Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

0,4 ml stungulyf, lausn í einnota áfylltum lyfjapenna til notkunar fyrir sjúklinga sem inniheldur áfylltra sprautu. Sprautan inni í lyfjapennanum er úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf og gúmmístimpli (klóróbútýl).

Pakkningar með:

- 1 áfylltum lyfjapenna með 2 sprittþurrkum
- 2 áfylltum lyfjapenum, hver með 1 sprittþurrku
- 4 áfylltum lyfjapenum, hver með 1 sprittþurrku
- 6 áfylltum lyfjapenum, hver með 1 sprittþurrku

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

#### Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu



EU/1/17/1216/010  
EU/1/17/1216/011  
EU/1/17/1216/012  
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/17/1216/014  
EU/1/17/1216/015  
EU/1/17/1216/016  
EU/1/17/1216/017

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. apríl 2022

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
Hillerød, 3400  
Danmörk

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Suður-Kórea

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Imraldi er markaðssett í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafinn að hafa samráð við lögbært yfirvald í viðkomandi landi um efni og snið fræðsluáætlunar, þ.m.t. dreifingarfyrikomulag og alla aðra hluta áætlunarinnar. Fræðsluáætlunin felur í sér áminningarkort sjúklings.

**Áminningarkort sjúklings** skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- alvarlegar sýkingar
- berklar
- krabbamein
- taugakerfiskvillar
- bóluþetningar

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (PAKKNING MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU)

#### 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,8 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg af adalimumabi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

2 sprittþurrkur

2 áfylltar sprautur

2 sprittþurrkur

4 áfylltar sprautur

4 sprittþurrkur

6 áfylltar sprautur

6 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki fjarlægja nálarlokið fyrr en komið er að inndælingu.

Opnið.

Einnota.

#### 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/001 1 áfyllt sprauta  
EU/1/17/1216/002 2 áfylltar sprautur  
EU/1/17/1216/003 4 áfylltar sprautur  
EU/1/17/1216/004 6 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imraldi 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.



**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN ÁFYLLTRAR SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imraldi 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/0,8 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (PAKKNING MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA)

#### 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,8 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg af adalimumabi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbat 20 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(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki fjarlægja nálarlokið fyrr en komið er að inndælingu.

Það er enginn hnappur á áfyllta lyfjapennanum.

Opnið.

Einnota.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/005 1 áfylltur lyfjapenni  
EU/1/17/1216/006 2 áfylltir lyfjapennar  
EU/1/17/1216/007 4 áfylltir lyfjapennar  
EU/1/17/1216/008 6 áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imraldi 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN ÁFYLLTS LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imraldi 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/0,8 ml

**6. ANNÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (PAKKNING MEÐ HETTUGLASI)

#### 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg af adalimumabi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

Inniheldur 2 öskjur sem hvor er aðeins ætluð til einnar inndælingar

**Inniheldur 2 öskjur og hvor askja inniheldur:**

1 hettuglas

1 sæfð sprauta til inndælingar

1 sæfð nál

1 sæft tengi fyrir hettuglas

2 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnið.

Aðeins einnota.

Til notkunar handa börnum.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Geymið 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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imraldi 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 (PAKKNING MEÐ HETTUGLASI)

#### 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg af adalimumabi.

#### 3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stungulyf, lausn

1 hettuglas

1 sæfð sprauta til inndælingar

1 sæfð nál

1 sæft tengi fyrir hettuglas

2 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnið.

Aðeins einnota.

Til notkunar handa börnum.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Geymið 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**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/009

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imraldi 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**

**ÁLETRUN HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imraldi 40 mg/0,8 ml stungulyf  
adalimumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/0,8 ml

**6. ANNAD**

Aðeins einnota

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (PAKKNING MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU)

#### 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg af adalimumabi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Einbasískt natríumfosfateinhýdrat, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, rafsýra, tvíbasískt natríumsúksínat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, mannítól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

2 sprittþurrkur

2 áfylltar sprautur

2 sprittþurrkur

4 áfylltar sprautur

4 sprittþurrkur

6 áfylltar sprautur

6 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki fjarlægja nálarlokið fyrr en komið er að inndælingu.

Opnið.

Einnota.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/010 1 áfyllt sprauta  
EU/1/17/1216/011 2 áfylltar sprautur  
EU/1/17/1216/012 4 áfylltar sprautur  
EU/1/17/1216/013 6 áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imraldi 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN ÁFYLLTRAR SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imraldi 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. ANNÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA (PAKKNING MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA)

#### 1. HEITI LYFS

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver 0,4 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg af adalimumabi.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Einbasískt natríumfosfateinhýdrat, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, rafsýra, tvíbasískt natríumsúksínat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, mannítól, pólýsorbit 20 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(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki fjarlægja nálarlokið fyrr en komið er að inndælingu.

Það er einn hnappur á áfyllta lyfjapennanum.

Opnið.

Einnota.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1216/014 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/17/1216/015 2 áfylltir lyfjapennar

EU/1/17/1216/016 4 áfylltir lyfjapennar

EU/1/17/1216/017 6 áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imraldi 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN ÁFYLLTS LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Imraldi 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. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Imraldi 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 mun einnig láta þig fá áminningarkort sjúklings sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Imraldi og á meðan meðferð með Imraldi stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) af Imraldi.
- 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 Imraldi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imraldi
3. Hvernig nota á Imraldi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imraldi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Imraldi og við hverju það er notað

Imraldi inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Imraldi er til meðferðar á:

- iktsýki,
- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- festumeinstengdri liðagigt,
- hryggikt,
- áslægum hryggbólgujúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu,
- sóraliðbólgu,
- sóra,
- graftarmyndandi svitakirtlabólgu,
- Crohns sjúkdómi,
- sáraristilbólgu og
- æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar.

Virka efnið í Imraldi, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , 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 TNF $\alpha$ , dregur Imraldi úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Imraldi er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður þér gefið Imraldi til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Imraldi til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Imraldi getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Imraldi notað með metotrexati. Nota má Imraldi eitt sér ef læknirinn telur að metotrexat eigi ekki við.

## Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram í barnæsku.

Imraldi er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri liðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður sjúklingum gefið Imraldi til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

## Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Imraldi er notað til meðferðar við hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með hryggigt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Imraldi er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Imraldi getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

## Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgukvilli í húð sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Imraldi er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Imraldi er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum sem vega 30 kg eða meira þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglíngum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gróftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Imraldi er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri. Imraldi getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlegt er að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Imraldi.

### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Imraldi er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægilega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

### Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Imraldi er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin hafa ekki næga virkni verður Imraldi 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.

Imraldi 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). Imraldi dregur úr þessum bólgum.

## **2. Áður en byrjað er að nota Imraldi**

### **Ekki má nota Imraldi**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).



## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Imraldi er notað.

### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð **ofnæmisviðbrögð** með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Imraldi og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

### Sýkingar

- Ef þú ert með **sýkingu**, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Imraldi hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Imraldi stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar tengdar veikluðu ónæmiskerfi) og blóðsýking (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Imraldi mun læknirinn leita að einkennum um **berkla** áður en meðferð með Imraldi hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

### Ferðasýkingar/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér **lifrabólgu B veiru (HBV)**, ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Imraldi getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

### Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Imraldi. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú

ert á meðferð með Imraldi. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

### Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum **skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi** skaltu segja læknum frá því ef þú notar Imraldi. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð **afmýlingarsjúkdóm** (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fáiir eða haldir áfram að fá Imraldi. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bóluefni

- Ákveðin **bóluefni** innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Imraldi. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar fyrirhugaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en þau hefja meðferð með Imraldi. Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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 Imraldi þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að nota Imraldi.

### Hiti, mar, blæðing eða fölví

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega **marbletti** eða **blæðingar** eða eru óeðlilega **fölvir** eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

### Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **krabbameina** hjá börnum og fullorðnum sem nota Imraldi eða aðra TNF $\alpha$ -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá **eitilkrabbamein** (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Imraldi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprin eða mercaptopurin. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Imraldi.
- Að auki hafa komið fram tilvik um **húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli** hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða svæði með skemmdum sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.

- Greint hefur verið frá **krabbameinum, öðrum en eitlkrabbameinum**, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti þér.

#### Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Imraldi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

#### **Börn og unglingar**

- Imraldi má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfylltu sprautuna ef mælt er með öðrum skömmtum en 40 mg.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Imraldi**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Imraldi ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki má nota Imraldi ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu inndælingu með Imraldi.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er tekið.
- Imraldi skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Imraldi meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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**

Imraldi getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Imraldi.

#### **Imraldi inniheldur natríum og sorbitól**

##### *Sorbitól*

Lyfið inniheldur 20 mg af sorbitóli í hverri áfylltri sprautu. Sjúklingar með arfgengt frúktósaþjól skulu ekki taka lyfið.

##### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Imraldi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Imraldi áfyllt sprautu og áfylltur lyfjapenni fást aðeins með 40 mg skammti. Því er ekki hægt að nota Imraldi áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa minna magn en fullan 40 mg skammt. Ef nauðsynlegt er að nota annan skammt skal nota aðrar gerðir lyfsins sem bjóða upp á slíkt.

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð (til notkunar undir húð). Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Imraldi. Gefa má Imraldi eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi áfram eins lengi og læknirinn segir til um. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti læknirinn gæti aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

### 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 Imraldi 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 Imraldi 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 tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg skammti 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 lækurinn 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg aðra hverja viku, gæti lækurinn 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, sem hefst tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari verkun má vera að lækurinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel má vera að lækurinn 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 lækurinn 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. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti lækurinn 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 lækurinn ávísað 160 mg

upphafsskammti (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

#### Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmun Imraldi handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (skammtinn má gefa sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum seinna og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur hefur ekki næga virkni má vera að 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 Imraldi 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 Imraldi 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 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Imraldi 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 Imraldi. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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**

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð. Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 7.

### **Ef notaður er stærri skammtur Imraldi en mælt er fyrir um**

Ef þú sprautar þig oftár fyrir slysi með Imraldi skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt en þér var ráðlagt. Hafðu ytri öskju lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt hún sé tóm.

### **Ef gleymist að nota Imraldi**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Imraldi skaltu sprauta þig með næsta skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

### **Ef hætt er að nota Imraldi**

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Imraldi. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Imraldi.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknishjálpar tafarlaust**:

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu 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 adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (snúningstilfinning)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (harður þroti ásamt blóðstorknun)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlós
- ný tilvik eða versnun sóra



- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnvandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur bólgu í viðkomandi vef)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert 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, þ.m.t. eitlakrabbamein (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartadrep
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðrúvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (fituuppsöfnun í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem er sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)

- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti 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 fyrirbyggjandi gögnum):

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
- lifrabilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (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 lifrarením.

**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 dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### 5. Hvernig geyma á Imraldi

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun öskjunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymslukilyrði:

Staka Imraldi áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 28 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 28 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

#### Imraldi inniheldur

- Virka efnið er adalimumab.
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hydróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf.

#### Lýsing á útliti Imraldi og pakkningastærðir

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem 0,8 ml tær til ópallýsandi og litlaus til ljósbrún lausn.

Imraldi fæst í pakkningum sem innihalda 1, 2, 4 eða 6 áfyllta(r) sprautu(r) (gler af gerð I) með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf, gúmmíbullu, bullupinna, hlífðarhólk og fingrabrún ætlaðar sjúklingi til notkunar og 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum í hverri pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### Markaðsleyfishafi

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**Framleiðandi**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

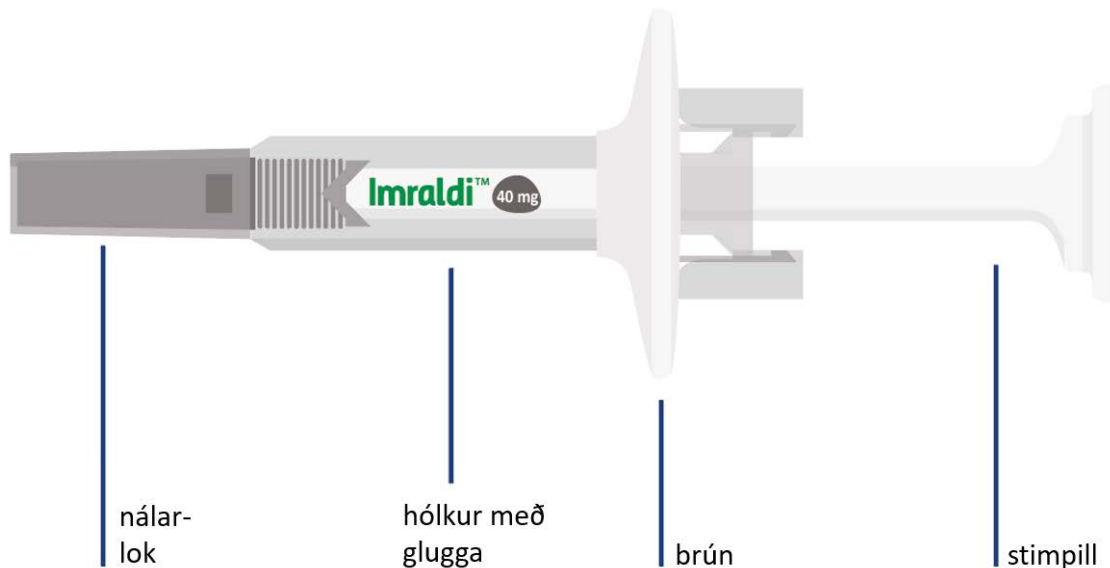
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega og þú getur brátt framkvæmt reglubundna inndælingu á öruggan hátt.

- Áður en inndæling fer fram skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing að sýna þér hvernig nota skuli áfylltu sprautuna. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn ættu að ganga úr skugga um að þú getir notað sprautuna á réttan hátt.

### Áfyllt sprauta með stökum skammti



Þegar þú hefur þrýst stimplinum alla leið niður dregst nálin til baka til þess að koma í veg fyrir áverka af völdum nálarstungu.

### Viðhald áfylltu sprautunnar

#### Geymsla sprautu

- Geymdu sprautuna í kæli en ekki láta hana frjósa.
- Geymdu sprautuna í öskjunni og fjarri ljósi.
- Geymdu sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### Förgun sprautu

- Notaðu hverja sprautu aðeins einu sinni. Notaðu sprautuna aldrei aftur.
- Fleygðu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

#### Viðvaranir

- Ef þú missir sprautuna og lokið er Á henni er í lagi að nota sprautuna. Ef þú missir sprautuna og lokið er EKKI Á henni skaltu ekki nota hana. Nálin kann að vera óhrein eða skemmd.
- Ekki skal nota skemmda sprautu.

## Meðhöndlun stungustaðar

- Veldu svæði með meiri líkamsfitu til inndælingar:  
Svæði með meiri líkamsfitu, svo sem maginn, eru almennt bestu stungustaðirnir. Auðveldara er að klípa í svæði með meiri líkamsfitu og þægilegt að stinga nálinni inn á réttan hátt.
- Notaðu nýjan stungustað í hvert skipti:  
Þegar stungustaður er valinn skaltu velja svæði sem ekki hefur verið notað nýlega, til þess að koma í veg fyrir eymsli og marbletti.
- Þrýstu hægt á stimpilinn:  
Stundum getur það reynst sársaukafullt þegar inndæling er gefin hratt. Ef þú þrýstir hægt á sprautustimpilinn getur inndælingin reynst þægilegri.

## Hvernig gefa skal inndælingu með áfylltu sprautunni

### 1. Safnaðu efni og áhöldum saman



Settu áfylltu sprautuna og sprittþurrkur á hreint og þurrt yfirborð.

- Mundu að þvo þér um hendurnar!
- Ekki fjarlægja lokið strax!

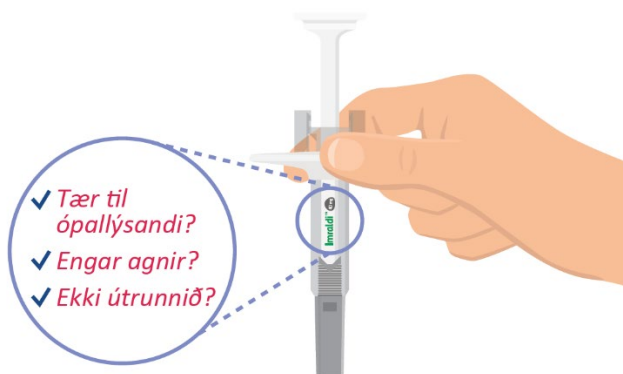
### 2. Bíddu í 15-30 mínútur



Bíddu í 15-30 mínútur þar til áfyllta sprautan nær stofuhita, en það hjálpar til við að draga úr sársauka við inndælingu.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 3. Skoðaðu lyfið og fyrningardagsetninguna

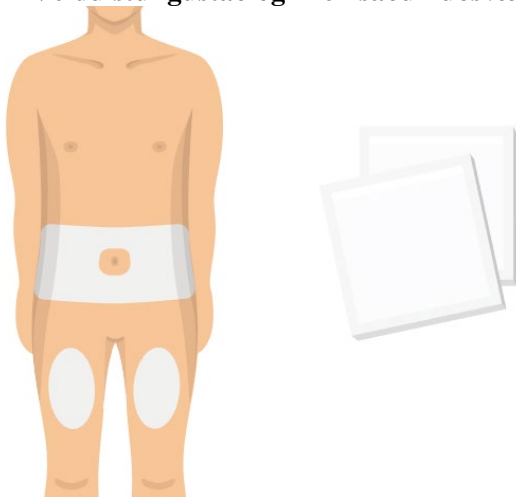


Gakktu ávallt úr skugga um að lyfið sé tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir og sé ekki útrunnið. Ef lyfið er ekki tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir eða er útrunnið skaltu ekki nota það.

Hugsanlegt er að þú sjáir 1 eða fleiri loftbólur og það er í góðu lagi. Engin ástæða er til þess að fjarlægja hana.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

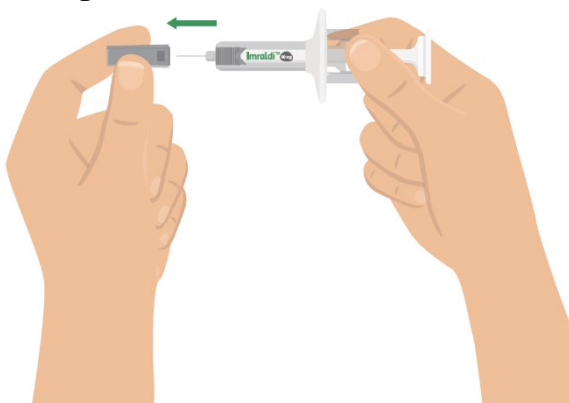
### 4. Veldu stungustað og hreinsaðu húðsvæðið



Veldu stungustað á líkamanum. Best er að nota kviðinn (nema svæðið kringum naflann) eða lærin. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku. Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

- Forðastu að nota húðsvæði með sárnum, marblettum, örum, flögnun eða rauðum blettum.

### 5. Togaðu nálarlokið af



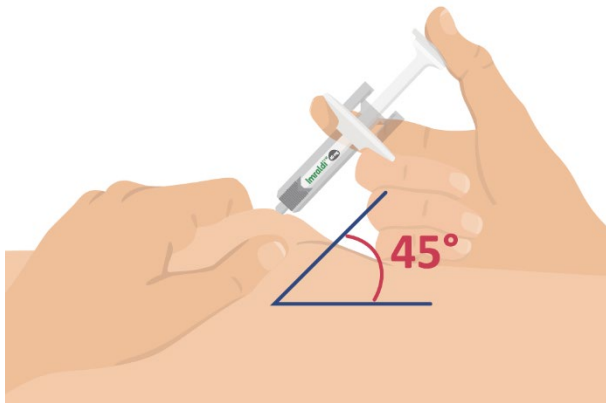
Togaðu nálarlokið varlega af.

Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni.



Ef þú tekur nálarlokið af áður en komið var að inndælingu **skaltu ekki setja nálarlokið á aftur**. Það gæti beygt eða skemmt nálin. Þú gætir óvart stungið þig eða lyfið farið til spillis.

## 6. Klíptu í húðina og settu nálina inn



Klíptu varlega í húðina og settu nálina alla leið inn við u.þ.b. 45 gráðu horn.

## 7. Þrýstu stimplinum alla leið inn



Haltu sprautunni stöðugri og þrýstu stimplinum alla leið niður. Lyftu svo þumlinum svo nálin geti dregist aftur inn í sprautuhólkin.

## 8. Fjarlægðu sprautuna og fargaðu henni

**Þú hefur fengið skammtinn ef...**

- ✓ *Nálin dróst til baka*
- ✓ *Bullunni var þrýst alla leið niður*
- ✓ *Lyfið hefur ekki lekið út (lítill dropi er í lagi)*



Togaðu sprautuna af húðinni.

Eftir inndælingu Imraldi skaltu ganga úr skugga um að nálin hafi dregist til baka og fleygja notuðu sprautunni tafarlaust í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

- Ertu ekki viss um að þú hafi fengið skammtinn þinn? Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Imraldi 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 mun einnig láta þig fá áminningarkort sjúklings sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Imraldi og á meðan meðferð með Imraldi stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) af Imraldi.
- 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 Imraldi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imraldi
3. Hvernig nota á Imraldi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imraldi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Imraldi og við hverju það er notað

Imraldi inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Imraldi er til meðferðar á:

- iktsýki,
- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- festumeinstengdri liðagigt,
- hryggikt,
- áslægum hryggbólgujúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu,
- sóraliðbólgu,
- sóra,
- graftarmyndandi svitakirtlabólgu,
- Crohns sjúkdómi,
- sáraristilbólgu og
- æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar.

Virka efnið í Imraldi, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) er til staðar í auknu magni í bólgujúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF $\alpha$ , dregur Imraldi úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Imraldi er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður þér gefið Imraldi til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Imraldi til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Imraldi getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Imraldi notað með metotrexati. Nota má Imraldi eitt sér ef lækurinn telur að metotrexat eigi ekki við.

## Sjálfvakin fjöllíðagigt hjá börnum og festumeinstengd líðagigt

Sjálfvakin fjöllíðagigt hjá börnum og festumeinstengd líðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram í barnæsku.

Imraldi er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöllíðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri líðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður sjúklingum gefið Imraldi til meðferðar við sjálfvakinni fjöllíðagigt hjá börnum og festumeinstengdri líðagigt.

## Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Imraldi er notað til meðferðar við hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með hryggigt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Imraldi er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Imraldi getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

## Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgukvilli í húð sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Imraldi er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Imraldi er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum sem vega 30 kg eða meira þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglíngum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Imraldi er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri. Imraldi getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlegt er að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Imraldi.

### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Imraldi er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægilega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

### Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Imraldi er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin hafa ekki næga virkni verður Imraldi 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.

Imraldi 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). Imraldi dregur úr þessum bólgum.

## **2. Áður en byrjað er að nota Imraldi**

### **Ekki má nota Imraldi**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Imraldi er notað.

### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð **ofnæmisviðbrögð** með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, öngljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Imraldi og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

### Sýkingar

- Ef þú ert með **sýkingu**, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Imraldi hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Imraldi stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar tengdar veikluðu ónæmiskerfi) og blóðsýking (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Imraldi mun læknirinn leita að einkennum um **berkla** áður en meðferð með Imraldi hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

### Ferðasýkingar/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér **lifrabólgu B veiru (HBV)**, ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Imraldi getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

### Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Imraldi. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Imraldi. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

### Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum **skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi** skaltu segja læknum frá því ef þú notar Imraldi. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð **afmýlingarsjúkdóm** (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Imraldi. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bóluefni

- Ákveðin **bóluefni** innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Imraldi. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar fyrirhugaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en þau hefja meðferð með Imraldi. Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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 Imraldi þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að nota Imraldi.

### Hiti, mar, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega **marbletti** eða **blæðingar** eða eru óeðlilega **fölrir** eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

### Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **krabbameina** hjá börnum og fullorðnum sem nota Imraldi eða aðra TNF $\alpha$ -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá **eitilkrabbamein** (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Imraldi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Imraldi.
- Að auki hafa komið fram tilvik um **húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli** hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða svæði með skemmdum sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá **krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum**, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem

eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti þér.

### Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Imraldi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

### **Börn og unglingar**

- Imraldi má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfyllta lyfjapennann ef mælt er með öðrum skömmtum en 40 mg.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Imraldi**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Imraldi ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki má nota Imraldi ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu inndælingu með Imraldi.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.
- Imraldi skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Imraldi meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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**

Imraldi getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Imraldi.

### **Imraldi inniheldur natríum og sorbitól**

#### *Sorbitól*

Lyfið inniheldur 20 mg af sorbitóli í hverjum áfylltum lyfjapenna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki nota lyfið.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Imraldi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Imraldi áfyllt sprautu og áfylltur lyfjapenni fást aðeins með 40 mg skammti. Því er ekki hægt að nota Imraldi áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa minna magn en fullan 40 mg skammt. Ef nauðsynlegt er að nota annan skammt skal nota aðrar gerðir lyfsins sem bjóða upp á slíkt.

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð (til notkunar undir húð). Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Imraldi. Gefa má Imraldi eitt sér ef læknirinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi áfram eins lengi og læknirinn segir til um. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

#### 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 Imraldi 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 Imraldi 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 tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg skammti tveimur vikum síðar (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

#### Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Imraldi er 80 mg upphafsskammtur (tvær 40 mg inndælingar sama dag) og síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Imraldi 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sóttþreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

#### Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari verkun má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel 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 læknirinn ávísi 80 mg upphafsskammti (tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti 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 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel getur læknirinn aukið skammtatíðni í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

#### Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun Imraldi handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (skammtinn má gefa sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), sem fylgt er eftir með 80 mg (sem 40 mg tvær inndælingar sama dag) tveimur vikum seinna og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur hefur ekki næga virkni má vera að lækurinn 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 Imraldi 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 Imraldi 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 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Imraldi eins lengi og lækurinn 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 Imraldi. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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**

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð. Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 7.

## **Ef notaður er stærri skammtur Imraldi en mælt er fyrir um**

Ef þú sprautar þig oft fyrir slysi með Imraldi skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt en þér var ráðlagt. Hafðu ytri öskju lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt hún sé tóm.

## **Ef gleymist að nota Imraldi**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Imraldi skaltu sprauta þig með næsta skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

## **Ef hætt er að nota Imraldi**

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Imraldi. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Imraldi.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknishjálpar tafarlaust:**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarferfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (snúningstilfinning)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (harður þroti ásamt blóðstorknun)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- véhindabakflæði
- 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 (vökvásöfnun í líkamanum sem veldur því bólgu í viðkomandi vef)
- 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, þ.m.t. eitlakrabbamein (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartadrep
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðrúvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (fituuppsöfnun í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem er sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)

- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
- lifrabílan
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (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 dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Imraldi

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun öskjunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Imraldi áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 28 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita verður að nota hann innan 28 sólarhringa en annars farga honum, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli. Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Imraldi inniheldur

- Virka efnið er adalimumab.
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbitat 20 og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Imraldi og pakkningastærðir

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem 0,8 ml tær til ópallýsandi og litlaus til ljósbrún lausn.

Imraldi fæst í pakkningum sem innihalda 1, 2, 4 eða 6 áfyllta(n) lyfjapenna með áfylltri sprautu (gler af gerð I) með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf og gúmmíbullu ætlaðar sjúklingi til notkunar og 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum í hverri pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

### Framleiðandi

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10



**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

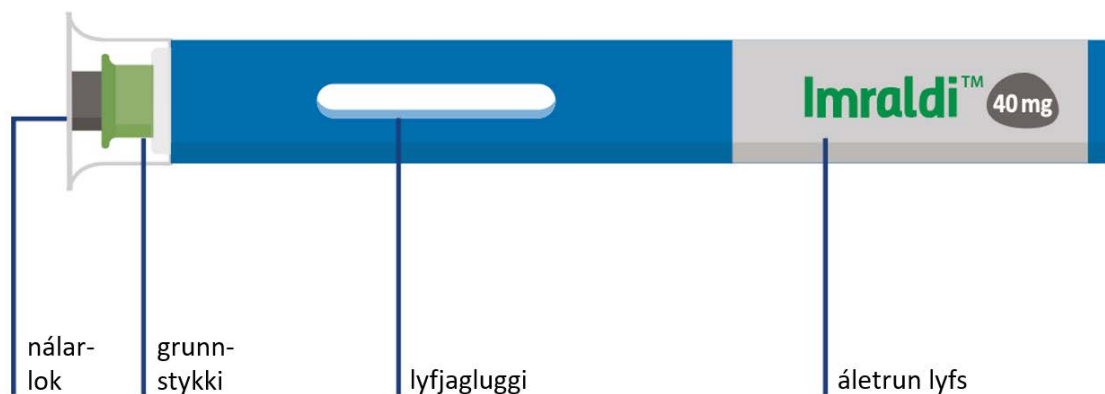
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega og þú getur brátt framkvæmt reglubundna inndælingu á öruggan hátt.

- Áður en inndæling fer fram skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing að sýna þér hvernig nota skuli áfyllta lyfjapennann. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn ættu að ganga úr skugga um að þú getir notað lyfjapennann á réttan hátt.

### Áfylltur lyfjapenni með stökum skammti



### Það er enginn hnappur á áfyllta lyfjapennanum.

Nálin er hulin undir græna grunnstykkinu. Þegar áfyllta lyfjapennanum er þrýst þétt inn í húðina hefst inndælingin sjálfkrafa.

### Viðhald áfyllta lyfjapennans

#### Geymsla lyfjapenna

- Geymdu lyfjapennann í kæli en ekki láta hann frjósa.
- Geymdu lyfjapennann í öskjunni og fjarri ljósi.
- Geymdu lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### Förgun lyfjapenna

- Notaðu hvern lyfjapenna aðeins einu sinni. Notaðu lyfjapennann aldrei aftur.
- Fleygðu lyfjapennanum í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

#### Viðvaranir

- Ef þú missir lyfjapennann og lokið er Á honum er í lagi að nota lyfjapennann. Ef þú missir lyfjapennann og lokið er EKKI Á honum skaltu ekki nota hann. Nálin kann að vera óhrein eða skemmd.
- Ekki skal nota skemmdan lyfjapenna.

## Meðhöndlun stungustaðar

- Veldu svæði með meiri líkamsfitu til inndælingar:  
Svæði með meiri líkamsfitu, svo sem maginn, eru almennt bestu stungustaðirnir. Auðveldara er að stinga nálinni inn á réttan hátt í svæði með meiri líkamsfitu.
- Notaðu nýjan stungustað í hvert skipti:  
Þegar stungustaður er valinn skaltu velja svæði sem ekki hefur verið notað nýlega, til þess að koma í veg fyrir eymsli og marbletti.

## Hvernig gefa skal inndælingu með áfyllta lyfjapennanum

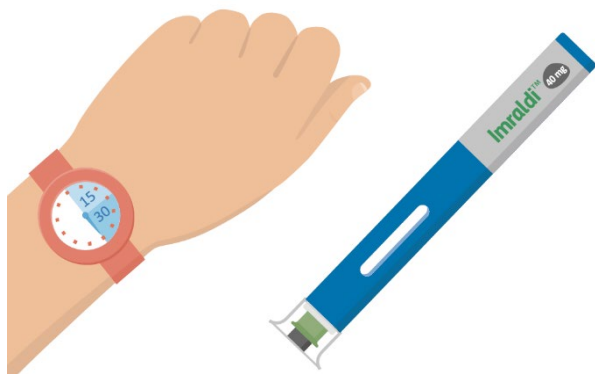
### 1. Safnaðu efni og áhöldum saman



Settu áfyllta lyfjapennann og sprittþurrkur á hreint og þurrt yfirborð.

- Mundu að þvo þér um hendurnar!
- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 2. Bíddu í 15-30 mínútur



Bíddu í 15-30 mínútur þar til áfyllti lyfjapenninn nær stofuhita, en það hjálpar til við að draga úr sársauka við inndælingu.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 3. Skoðaðu lyfið og fyrningardagsetninguna

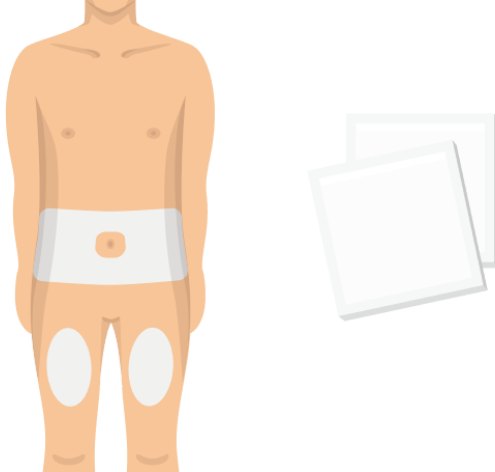


Gakktu ávallt úr skugga um að lyfið sé tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir og sé ekki útrunnið. Ef lyfið er ekki tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir eða er útrunnið skaltu ekki nota það.

Hugsanlegt er að þú sjáir 1 eða fleiri loftbólur og það er í góðu lagi. Engin ástæða er til þess að fjarlægja hana.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

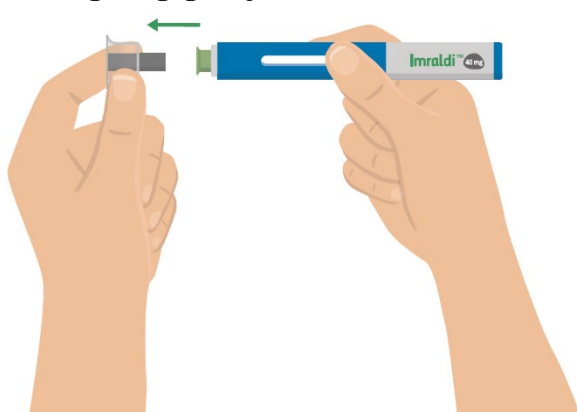
### 4. Veldu stungustað og hreinsaðu húðsvæðið



Veldu stungustað á líkamanum. Best er að nota kviðinn (nema svæðið kringum naflann) eða lærin. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku. Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

- Forðastu að nota húðsvæði með sárum, marblettum, örum, flögnun eða rauðum blettum.

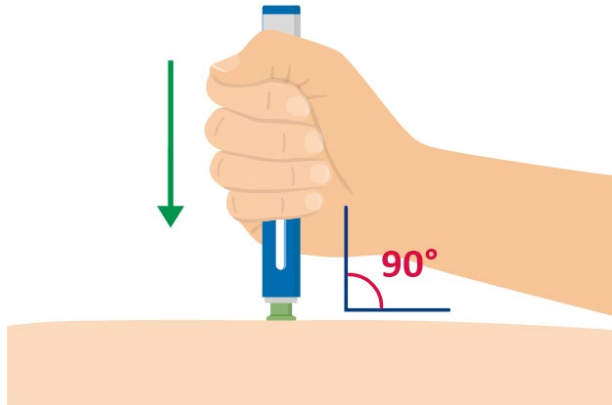
### 5. Togaðu gegnsæja nálarlokið af



Togaðu gegnsæja nálarlokið með málmstykkinu varlega af lyfjapennanum. Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni.

Ef þú tekur nálarlokið af áður en komið var að inndælingu **skaltu ekki setja nálarlokið á aftur**. Það gæti beygt eða skemmt nálina. Þú gætir óvart stungið þig eða lyfið farið til spillis.

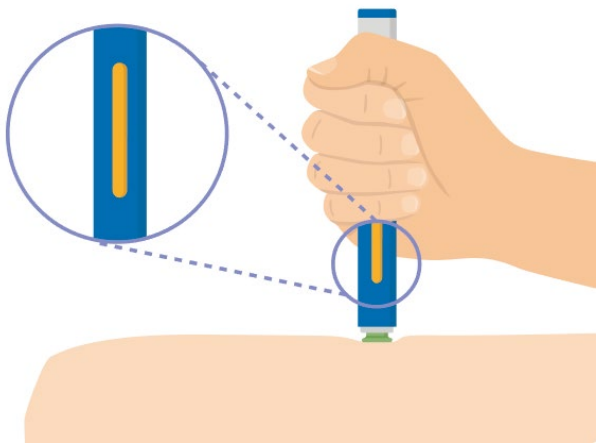
## 6. Komdu græna grunnstykkinu fyrir, þrýstu niður og haltu föstu



Komdu græna grunnstykkinu beinu (90 gráður) fyrir á húðinni og þrýstu öllum áfyllta lyfjapennanum þétt niður til þess að hefja inndælingu.

- Inndælingin hefst um leið og þú þrýstir niður. Þú heyrir hugsanlega einn smell.

## 7. Haltu lyfjapennanum áfram föstum



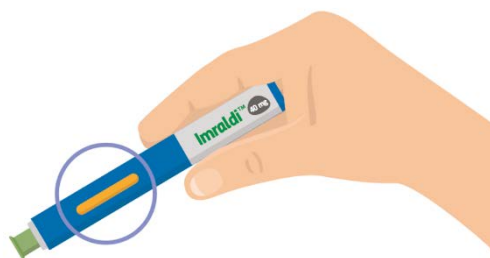
Haltu lyfjapennanum upp að húðinni þar til gulur litur fyllir lyfjagluggann og hættir að hreyfast.

- Nokkrum sekúndum síðar heyrir hugsanlega annar smellur.

## 8. Gakktu úr skugga um að inndælingu sé lokið og fargaðu lyfjapennanum

**Þú hefur fengið skammtinn ef...**

- ✓ *Glugginn er alveg gulur*
- ✓ *Lyfið hefur ekki lekið út (lítill dropi er í lagi)*



Eftir inndælingu Imraldi skaltu ganga úr skugga um að lyfjaglugginn sé alveg gulur. Fleygðu notaða lyfjapennanum tafarlaust í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

- Ertu ekki viss um að þú hafi fengið skammtinn þinn? Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Imraldi 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 mun einnig láta þig fá áminningarkort sjúklings sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Imraldi og á meðan meðferð með Imraldi stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér eða barninu meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu barnsins af Imraldi.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli (sjá kafla 4).

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Imraldi og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að nota Imraldi
3. Hvernig nota á Imraldi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imraldi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### **1. Upplýsingar um Imraldi og við hverju það er notað**

Imraldi inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Imraldi er til meðferðar á:

- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- festumeinstengdri liðagigt,
- skellusóra hjá börnum,
- graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglimum,
- Crohns sjúkdómi hjá börnum,
- sáraristilbólgu hjá börnum,
- æðahjúpsbólgu hjá börnum.

Virka efnið í Imraldi, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF $\alpha$ , dregur Imraldi úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

## Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram í barnæsku.

Imraldi er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt og festumeinstengdri liðagigt. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður sjúklingum gefið Imraldi til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

## Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er bólgukvilli í húð sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Imraldi er notað til meðferðar við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósmeðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

## Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Imraldi er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum frá 12 ára aldri. Imraldi getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlegt er að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Imraldi.

## Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Imraldi er ætlað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá börnum á aldrinum 6-17 ára. Sjúklingar munu hugsanlega fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægilega vel fá sjúklingar Imraldi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sáraristilbólga hjá börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli. Imraldi 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 Imraldi 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.

Imraldi er notað til meðferðar hjá 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). Imraldi dregur úr þessum bólgu.

## 2. Áður en barnið byrjar að nota Imraldi

### Ekki má nota Imraldi

- Ef um er að ræða ofnæmi hjá barninu fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef barnið er með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef barnið er með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi áður en Imraldi er notað.

#### Ofnæmisviðbrögð

- Ef barnið fær **ofnæmisviðbrögð** með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skal hætta að nota Imraldi og hafa tafarlaust samband við lækinn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

#### Sýkingar

- Ef barnið er með **sýkingu**, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Imraldi hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum hjá barninu er meiri meðan á meðferð með Imraldi stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þess er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar tengdar veikluðu ónæmiskerfi) og blóðsýking (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið fær einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

#### Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Imraldi mun læknirinn leita að einkennum um **berkla** hjá barninu áður en meðferð með Imraldi hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu barnsins og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið 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 lækinn.

#### Ferðasýkingar/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef barnið hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.



- Segðu læknum frá því ef barnið hefur sögu um endurtekna sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef barnið ber í sér **lifrabólgu B veiru (HBV)**, ef það er með virka HBV sýkingu eða heldur að það sé í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa barnið með tilliti til lifrabólgu B. Imraldi getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum ef barnið notar önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

### Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef barnið á fyrir höndum **skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi** skaltu segja læknum frá því ef það notar Imraldi. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef barnið er með eða fær **afmýlingarsjúkdóm** (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að það fái eða haldi áfram að fá Imraldi. Segðu læknum tafarlaust frá ef barnið fær einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bóluefni

- Ákveðin **bóluefni** innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Imraldi. Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar fyrirhugaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en þau hefja meðferð með Imraldi. Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

### Hjartabilun

- Ef barnið er með **væga hjartabilun** og er í meðferð með Imraldi þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef það fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn mun ákveða hvort barnið á að nota Imraldi.

### Hiti, mar, blæðing eða fölví

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega **marbletti** eða **blæðingar** eða er óeðlilega **fölt** skal tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

### Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **krabbameina** hjá börnum og fullorðnum sem nota Imraldi eða aðra TNF $\alpha$ -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá **eitilkrabbamein** (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur

áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá barni sem notar Imraldi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Imraldi handa barninu.

- Að auki hafa komið fram tilvik um **húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli** hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða svæði með skemmdum sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá **krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum**, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef barnið er með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti barninu.

#### Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Imraldi 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 Imraldi**

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð handa barninu.

Nota má Imraldi ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) meðtöldum.

Ekki má nota Imraldi handa barninu ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu inndælingu með Imraldi.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.
- Imraldi skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Imraldi meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.

Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varðarorð og varúðarreglur“).

#### **Akstur og notkun véla**

Imraldi getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Imraldi.

#### **Imraldi inniheldur natríum og sorbitól**

*Sorbitól*

Lyfið inniheldur 20 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka lyfið.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Imraldi**

Notið lyfið alltaf eins og læknir barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef leiðbeiningarnar eru ekki ljósar eða ef spurningar vakna skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi. Læknirinn kann að ávísa öðrum styrk af Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku

*Börn unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi er 40 mg aðra hverja viku.

#### 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 Imraldi 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 Imraldi er 40 mg upphafsskammtur fylgt á eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.

#### Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sóttþreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

#### 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. Læknir barnsins getur aukið skammtatíðni í 20 mg í hverri viku ef þessi skammtur verkar ekki nógu vel.

#### *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 læknir barnsins ávísað 160 mg upphafsskammti til að byrja með (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel getur læknir barnsins aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

### Börn og unglingar með sáraristilbólgu

#### *Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd*

Venjulegur skammtur af Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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**

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð. Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 7.

### **Ef notaður er stærri skammtur Imraldi en mælt er fyrir um**

Ef þú sprautar fyrir slysnri meira magni af Imraldi eða ef þú sprautar Imraldi oftar en ráðlagt var skaltu hafa samband við lækni barnsins eða lyfjafræðing og útskýra að barnið hafir notað stærri skammt en þér var ráðlagt. Hafðu ytri öskju lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt þau séu tóm.

### **Ef notaður er minni skammtur Imraldi en mælt er fyrir um**

Ef þú sprautar fyrir slysnri minna magni af Imraldi eða ef þú sprautar Imraldi sjaldnar en ráðlagt var skaltu hafa samband við lækni barnsins eða lyfjafræðing og útskýra að barnið hafir notað minni skammt. Hafðu ytri öskju lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt þau séu tóm.

### **Ef gleymist að nota Imraldi**

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Imraldi skaltu sprauta skammtinum strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt handa barninu eins og upprunaleg áætlan gerði ráð fyrir ef þú hefðir ekki gleymt skammti.

### **Ef hætt er að nota Imraldi**

Ræða skal við lækni barnsins um hvort hætta eigi að nota Imraldi. 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 eða lengur eftir síðustu meðferð með Imraldi.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknishjálpar tafarlaust:**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnlöki og bólga í auga
- svimi (snúningstilfinning)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (harður þroti ásamt blóðstorknun)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlós
- ný tilvik eða versnun sóra

- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnvandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum sem veldur þrota í viðkomandi vef)
- 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, þ.m.t. eitlakrabbamein (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartadrep
- 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 (fituuppsöfnun í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem er sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)

- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti 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 fyrirbyggjandi gögnum):

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
- lifrabilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarendím.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði.



## Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir hjá barninu. 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 Imraldi

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun öskjunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### Imraldi inniheldur

- Virka efnið er adalimumab.
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat, sítrónusýrueinhýdrat, histidín, histidín hýdróklóríðeinhýdrat, sorbitól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf.

#### Lýsing á útliti Imraldi og pakkningastærðir

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í hettuglasi kemur sem 0,8 ml tær til ópallýsandi og litlaus til ljósbrún lausn.

Hettuglasið með Imraldi er hettuglas úr gleri og inniheldur adalimumab. Ein pakkning inniheldur 2 öskjur sem hvor inniheldur 1 hettuglas, 1 tóma sæfða sprautu, 1 nál, tengi fyrir hettuglas og 2 sprittþurrkur.

Imraldi getur verið fáanlegt sem hettuglas, áfyllt sprauta og/eða áfylltur lyfjapenni.

#### Markaðsleyfishafi

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

#### Framleiðandi

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig gefa á Imraldi með inndælingu. Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim lið fyrir lið. Læknirinn, eða aðstoðarmaður hans, mun kenna þér að sprauta lyfinu og hversu mikið magn á að gefa barninu. 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 sem gæti valdið sýkingu hjá barninu.

Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf í sömu sprautunni eða hettuglasi.

### Viðhald hettuglassins

Geymsla hettuglass

- Geymdu hettuglasið í kæli en ekki láta það frjósa.
- Geymdu hettuglasið í öskjunni og fjarri ljósi.
- Geymdu hettuglasið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Förgun hettuglass

- Notaðu hvert hettuglas aðeins einu sinni. Notaðu hettuglasið og aðra fylgihluti aldrei aftur.
- Fleygðu hettuglasinu í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

### Meðhöndlun stungustaðar

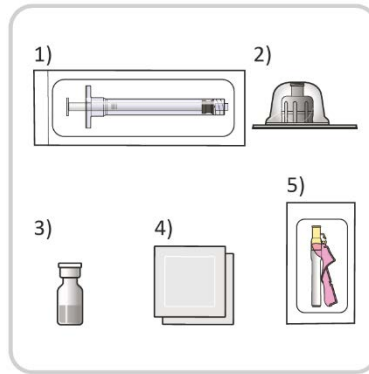
- Veldu svæði með meiri líkamsfitu til inndælingar:  
Svæði með meiri líkamsfitu, svo sem maginn, eru almennt bestu stungustaðirnir. Auðveldara er að klípa í svæði með meiri líkamsfitu og þægilegt að stinga nálinni inn á réttan hátt.
- Notaðu nýjan stungustað í hvert skipti:  
Þegar stungustaður er valinn skaltu velja svæði sem ekki hefur verið notað nýlega, til þess að koma í veg fyrir eymsli og marbletti.
- Þrýstu hægt á stimpilinn:  
Stundum getur það reynst sársaukafullt þegar inndæling er gefin hratt. Ef þú þrýstir hægt á sprautustimpilinn getur inndælingin reynst þægilegri.

### Hvernig gefa skal inndælingu með hettuglasinu

#### 1) Undirbúningur

- Vertu viss um að notað sé rétt magn (rúmmál) fyrir skammtinn. Ef þú er ekki viss um magnið skaltu **STOPPA HÉR** og fá nánari fyrirmæli hjá læknum.
- Þú þarft sérstakt ílát undir úrgang, t.d eins og nálabox eða fylgdu leiðbeiningum hjúkrunarfræðings, læknis eða lyfjafræðings. Hafðu ílátíð 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.
  - 1) Ein 1 ml sprauta
  - 2) Eitt millistykki fyrir hettuglas
  - 3) Eitt hettuglas af Imraldi stungulyfi til notkunar handa börnum
  - 4) Tvær sprittþurrkur

- 5) Ein nálf

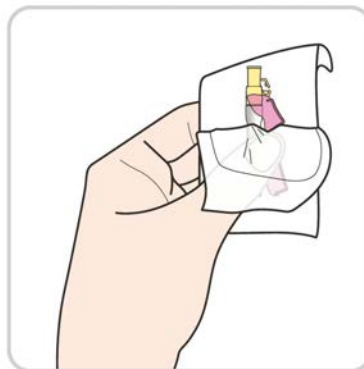


- Imraldi er tær til ópallýsandi og litlaus til ljósbrúnn vökví. Notið **EKKI** ef vökvinn er ekki tær til ópallýsandi, litlaus til ljósbrúnn eða ekki laus við agnir.

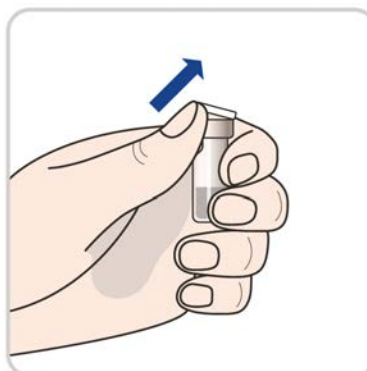
## 2) Undirbúningur Imraldi skammts fyrir inndælingu

Almennt: **EKKI** farga neinum úrgangi fyrir en inndælingu er lokið.

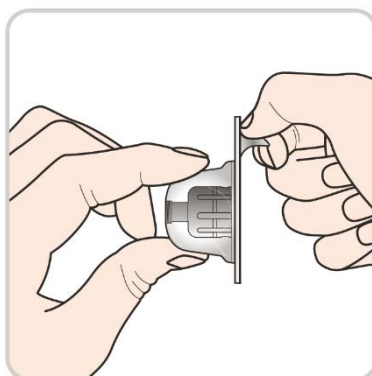
- Undirbúið nálina með því að opna pakkninguna næst gula spraututenginu að hluta til. Opnið pakkninguna aðeins nægjanlega til þess að gula spraututengið verði sýnilegt. Setjið pakkninguna niður þannig að gegnsæi hlutinn snúi upp.



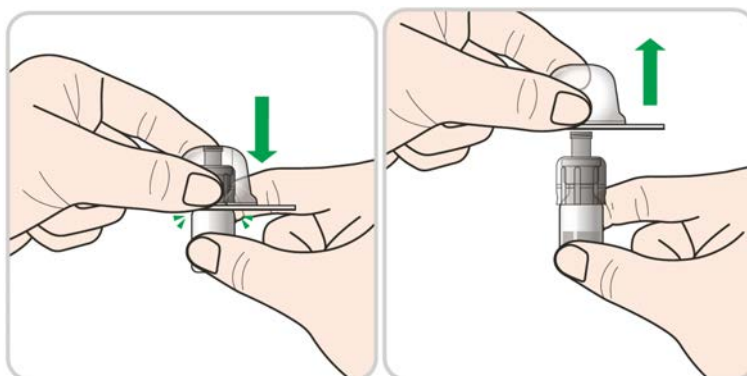
- Takið hvítu plasthettuna af hettuglasinu til þess að tappinn á hettuglasinu verði sýnilegur.



- 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.



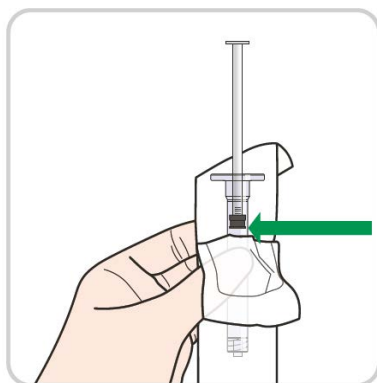
- Haldið hettuglasinu þannig að tappinn snúi upp.
- Tengid millistykkið fyrir hettuglasið, sem enn er í gegnsæju pakkningunni, við tappa hettuglassins með því að þrýsta niður þar til smellur í
- Þegar tryggt er að millistykkið er tengt við hettuglasið er pakkningin tekin af því
- Setjið hettuglasið með 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 **HÆGT** 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 skrefum.
- **EKKI** draga hvíta enda stimpilsins alveg úr sprautunni.

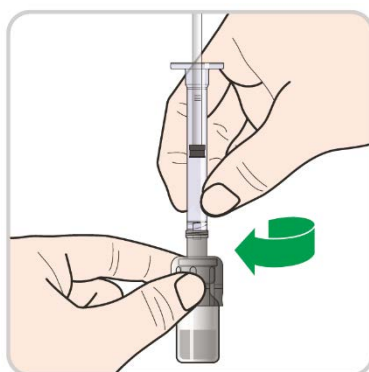
#### **ATHUGIÐ:**

Ef stimpillinn er dreginn alveg úr sprautunni á að farga henni og hafa samband við þann sem afhenti Imraldi og fá aðra í staðinn. **EKKI** reyna að setja stimpilinn inn aftur.

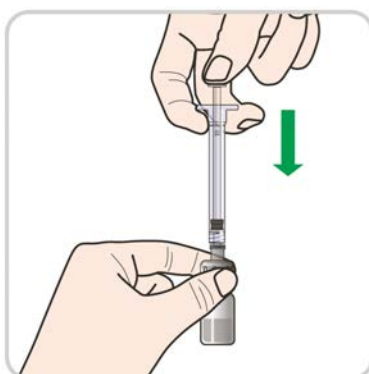


Skammtur + 0,1 ml

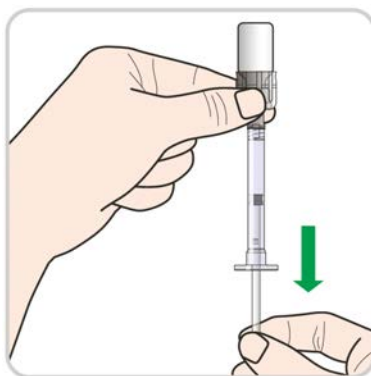
- **EKKI** nota hvíta enda stimpilsins til að ná sprautunni úr pakkningunni. Haldið um sprautuna á kvarðaða svæðinu og takið sprautuna úr pakkningunni. **EKKI** leggja sprautuna niður.
- Haldið þéttingsfast um millistykkið og setjið op sprautunnar í millistykki hettuglassins og snúið sprautunni réttisælís 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 **HÆGT** 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.



- Þrýstið hvíta enda stimpilsins alla leið inn til að þrýsta vökvanum aftur í hettuglasið. Aftur er hvíti endi stimpilsins togaður **HÆGT** 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).

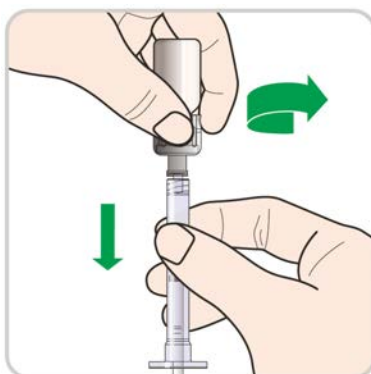


- Ef loftbólur eða loft er sjáanlegt í vökvanum í sprautunni má endurtaka þennan hluta allt að þrisvar sinnum. **EKKI** hrista sprautuna.

#### ATHUGIÐ:

Ef stimpillinn er dreginn alveg úr sprautunni á að henda henni og hafa samband við þann sem afhenti Imraldi 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 **HÆGT** inn í sprautuna þar til vökvi nær fram í sprautuna. **EKKI** ýta hvíta enda stimpilsins framhá skammtastöðunni.



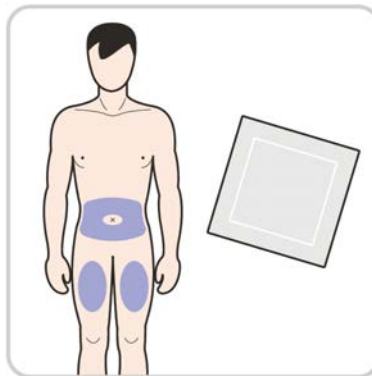
- Til dæmis, ef ávísaður skammtur er 0,5 ml, **EKKI** ýta hvíta enda stimpilsins framhjá 0,5 ml strikinu.
- Athugið hvort vökvinn sem eftir er í sprautunni sé að minnsta kosti ávísaða skammtarúmmálið. Ef það sem eftir er, er minna en ávísaða skammtarúmmálið á **EKKI** að nota sprautuna og hafa samband við lækinn.
- Taktu nálarþakninguna 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 nálarþakninguna af en **EKKI** fjarlægja gegnsæju nálarhettuna.
- Látið sprautuna á hreint vinnusvæðið. Finnið stungustað og undirbúið skammt tafarlaust.

### 3) Val og undirbúningur á stungustað

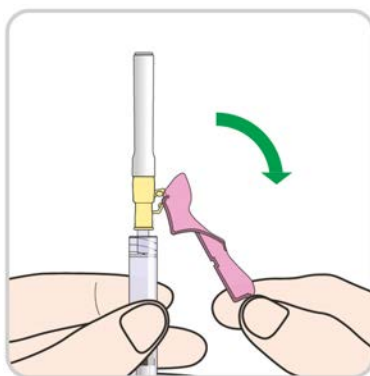
- Veljið stungustað á læri eða kvið (nema svæðið kringum naflann). **EKKI** nota sama stað og notaður var fyrir síðustu inndælingu.
- Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm frá þeim stungustað sem notaður var síðast.



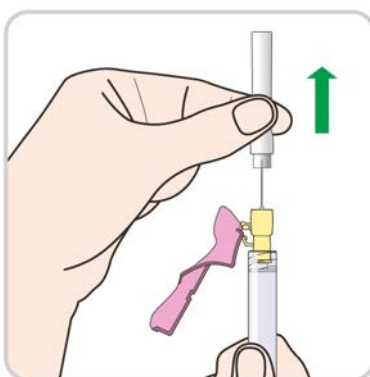
- **EKKI** gefa lyfið í svæði þar sem húðin er með sárum, marblettum, örum, flögnun eða rauðum blettum. Það getur gefið til kynna að um sýkingu sé að ræða. og því skal hafa samband við lækinn.
- Til að minnka líkur á sýkingu á að þurrka stungustaðinn með hinnu sprittþurrkunni. **EKKI** snerta svæðið 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.



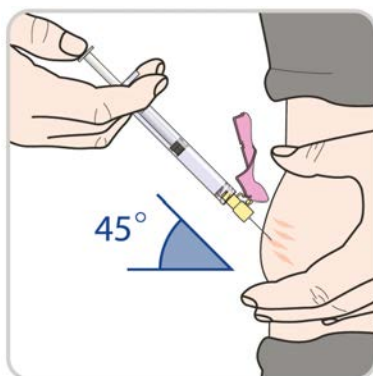
- Fjarlægjið gegnsæju nálarhettuna með því að toga hana beint upp með hinni hendinni.



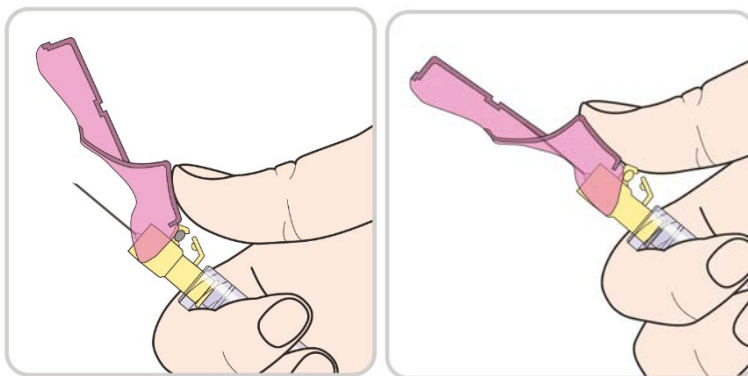
- Nálin er hrein.
- Snertið **EKKI** nálina.
- Setjið sprautuna **EKKI** niður eftir að gegnsæja nálarhettan hefur verið fjarlægð.
- **EKKI** reyna að setja gegnsæju nálarhettuna aftur á nálina.
- Haldið sprautunni í augnhæð þannig að nálin vísi upp til að auðvelt sé að sjá magnið, gætið þess að vökvinn 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 Imraldi

- 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.
- Með einni hraðri og stuttri hreyfingu á að stinga nálinni alla leið inn í 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 smellið á réttan stað 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 flát undir úrgang, t.d nálabox eða fylgdu leiðbeiningum hjúkrunarfræðings, læknis eða lyfjafræðings.
- Láttu sprautuna með nálinni, hettuglasið og millistykkið í sérstakt nálabox. **EKKI** fleygja þessu með venjulegum heimilisúrgangi.
- Sprautuna, nálina, hettuglasið og millistykkið **MÁ ALDREI** nota aftur.
- Geymið nálaboxið alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Fleygið öllu öðru með venjulegum heimilisúrgangi.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Imraldi 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 mun einnig láta þig fá áminningarkort sjúklings sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Imraldi og á meðan meðferð með Imraldi stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) af Imraldi.
- 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 Imraldi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imraldi
3. Hvernig nota á Imraldi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imraldi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Imraldi og við hverju það er notað

Imraldi inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Imraldi er til meðferðar á:

- iktsýki,
- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- festumeinstengdri liðagigt,
- hryggikt,
- áslægum hryggbólgujúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu,
- sóraliðbólgu,
- sóra,
- graftarmyndandi svitakirtlabólgu,
- Crohns sjúkdómi,
- sáraristilbólgu og
- æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar.

Virka efnið í Imraldi, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast  $TNF\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgujúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við  $TNF\alpha$ , dregur Imraldi úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Imraldi er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður þér gefið Imraldi til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Imraldi til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Imraldi getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Imraldi notað með metotrexati. Nota má Imraldi eitt sér ef læknirinn telur að metotrexat eigi ekki við.

## Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram í barnæsku.

Imraldi 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 sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður sjúklingum gefið Imraldi 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.

Imraldi 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. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Imraldi er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Imraldi getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

## Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgukvilli í húð sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Imraldi er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Imraldi er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum sem vega 30 kg eða meira þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá fullorðnum og unglíngum

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gróftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Imraldi er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri. Imraldi getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlegt er að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Imraldi.

### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Imraldi er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægilega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

### Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Imraldi er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin hafa ekki næga virkni verður Imraldi 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.

Imraldi 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). Imraldi dregur úr þessum bólgum.

## **2. Áður en byrjað er að nota Imraldi**

### **Ekki má nota Imraldi**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Imraldi er notað.

### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð **ofnæmisviðbrögð** með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Imraldi og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

### Sýkingar

- Ef þú ert með **sýkingu**, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Imraldi hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Imraldi stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar tengdar veikluðu ónæmiskerfi) og blóðsýking (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Imraldi mun læknirinn leita að einkennum um **berkla** áður en meðferð með Imraldi hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

### Ferðasýkingar/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér **lifrabólgu B veiru (HBV)**, ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Imraldi getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

### Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Imraldi. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú

ert á meðferð með Imraldi. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

### Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum **skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi** skaltu segja læknum frá því ef þú notar Imraldi. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð **afmýlingarsjúkdóm** (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fáiir eða haldir áfram að fá Imraldi. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bóluefni

- Ákveðin **bóluefni** innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Imraldi. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar fyrirhugaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en þau hefja meðferð með Imraldi. Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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 Imraldi þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að nota Imraldi.

### Hiti, mar, blæðing eða fölví

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega **marbletti** eða **blæðingar** eða eru óeðlilega **fölvir** eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

### Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **krabbameina** hjá börnum og fullorðnum sem nota Imraldi eða aðra TNF $\alpha$ -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá **eitilkrabbamein** (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Imraldi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprin eða mercaptopurin. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Imraldi.
- Að auki hafa komið fram tilvik um **húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli** hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða svæði með skemmdum sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.



- Greint hefur verið frá **krabbameinum, öðrum en eitlkrabbameinum**, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti þér.

#### Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Imraldi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

#### **Börn og unglingar**

- Imraldi má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfylltu sprautuna ef mælt er með öðrum skömmtum en 40 mg.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Imraldi**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Imraldi ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki má nota Imraldi ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu inndælingu með Imraldi.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er tekið.
- Imraldi skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Imraldi meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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**

Imraldi getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Imraldi.

#### **Imraldi inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,4 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Imraldi

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Imraldi áfyllt sprautu og áfylltur lyfjapenni fást aðeins með 40 mg skammti. Því er ekki hægt að nota Imraldi áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa minna magn en fullan 40 mg skammt. Ef nauðsynlegt er að nota annan skammt skal nota aðrar gerðir lyfsins sem bjóða upp á slíkt.

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð (til notkunar undir húð). Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Imraldi. Gefa má Imraldi eitt sér ef lækurinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Imraldi má vera að lækurinn 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi áfram eins lengi og lækurinn segir til um. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti lækurinn gæti aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

#### 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 Imraldi 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 Imraldi 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 tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg skammti 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 lækningarnir 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg aðra hverja viku, gæti lækningarnir 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, sem hefst tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari verkun má vera að lækningarnir ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel má vera að lækningarnir 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 lækningarnir 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. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti lækningarnir 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 lækningarnir ávísað 160 mg upphafsskammti (fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel getur lækningarnir aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

#### Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun Imraldi handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (skammtinn má gefa sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), sem fylgt er eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum seinna og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur hefur ekki næga virkni má vera að lækurinn 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 Imraldi 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 Imraldi 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 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Imraldi eins lengi og lækurinn 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 Imraldi. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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**

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð. Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 7.

## **Ef notaður er stærri skammtur Imraldi en mælt er fyrir um**

Ef þú sprautar þig oft fyrir slysi með Imraldi skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt en þér var ráðlagt. Hafðu ytri öskju lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt hún sé tóm.

## **Ef gleymist að nota Imraldi**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Imraldi skaltu sprauta þig með næsta skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

## **Ef hætt er að nota Imraldi**

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Imraldi. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Imraldi.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknishjálpar tafarlaust:**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarferfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (snúningstilfinning)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (harður þroti ásamt blóðstorknun)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- véhindabakflæði
- 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 (vökvásöfnun í líkamanum sem veldur bólgu í viðkomandi vef)
- 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, þ.m.t. eitlakrabbamein (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartadrep
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðrúvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (fituuppsöfnun í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem er sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)

- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
- lifrabílan
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarendím.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.



## 5. Hvernig geyma á Imraldi

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun öskjunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Imraldi áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 31 sólarhring 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 31 sólarhrings 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 frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Imraldi inniheldur

- Virka efnið er adalimumab.
- Önnur innihaldsefni eru einbasískt natríumfosfateinhýdrat, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, rafsýra, tvíbasískt natríumsúksínat, histidín, histidín hydróklóríðeinhýdrat, mannítól, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Imraldi og pakkningastærðir

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem 0,4 ml tær til ópallýsandi og litlaus til ljósbrún lausn.

Imraldi fæst í pakkningum sem innihalda 1, 2, 4 eða 6 áfyllta(r) sprautu(r) (gler af gerð I) með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf, gúmmíbullu, bullupinna, hlífðarhólk og fingrabrún ætlaðar sjúklingi til notkunar og 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum í hverri pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

### Framleiðandi

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

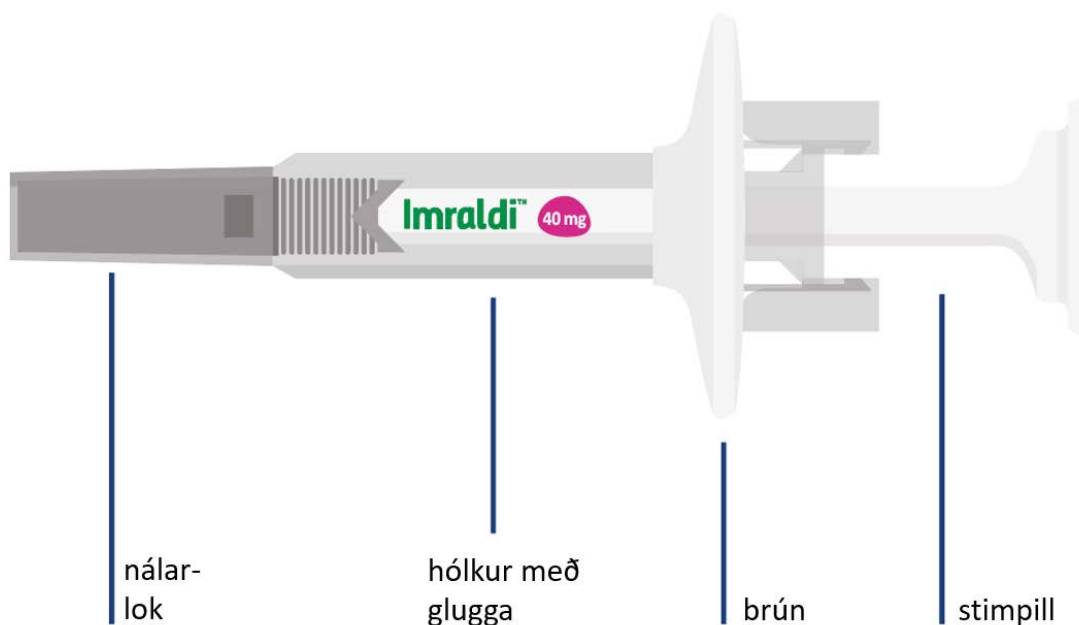
**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega og þú getur brátt framkvæmt reglubundna inndælingu á öruggan hátt.

- Áður en inndæling fer fram skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing að sýna þér hvernig nota skuli áfylltu sprautuna. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn ættu að ganga úr skugga um að þú getir notað sprautuna á réttan hátt.

### Áfyllt sprauta með stökum skammti



Þegar þú hefur þrýst stimplinum alla leið niður dregst nálin til baka til þess að koma í veg fyrir áverka af völdum nálarstungu.

### Viðhald áfylltu sprautunnar

#### Geymsla sprautu

- Geymdu sprautuna í kæli en ekki láta hana frjósa.
- Geymdu sprautuna í öskjunni og fjarri ljósi.
- Geymdu sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### Förgun sprautu

- Notaðu hverja sprautu aðeins einu sinni. Notaðu sprautuna aldrei aftur.
- Fleygðu sprautunni í sérstakt flát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

#### Viðvaranir

- Ef þú missir sprautuna og lokið er Á henni er í lagi að nota sprautuna. Ef þú missir sprautuna og lokið er EKKI Á henni skaltu ekki nota hana. Nálin kann að vera óhrein eða skemmd.
- Ekki skal nota skemmda sprautu.

## Meðhöndlun stungustaðar

- Veldu svæði með meiri líkamsfitu til inndælingar:  
Svæði með meiri líkamsfitu, svo sem maginn, eru almennt bestu stungustaðirnir. Auðveldara er að klípa í svæði með meiri líkamsfitu og þægilegt að stinga nálinni inn á réttan hátt.
- Notaðu nýjan stungustað í hvert skipti:  
Þegar stungustaður er valinn skaltu velja svæði sem ekki hefur verið notað nýlega, til þess að koma í veg fyrir eymsli og marbletti.
- Þrýstu hægt á stimpilinn:  
Stundum getur það reynst sársaukafullt þegar inndæling er gefin hratt. Ef þú þrýstir hægt á sprautustimpilinn getur inndælingin reynst þægilegri.

## Hvernig gefa skal inndælingu með áfylltu sprautunni

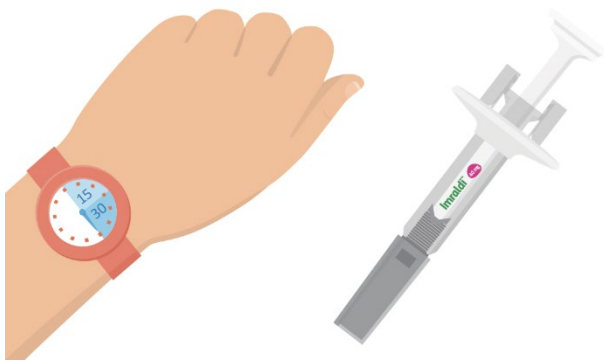
### 2. Safnaðu efni og áhöldum saman



Settu áfylltu sprautuna og sprittþurrkur á hreint og þurrt yfirborð.

- Mundu að þvo þér um hendurnar!
- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 2. Bíddu í 15-30 mínútur



Bíddu í 15-30 mínútur þar til áfyllta sprautan nær stofuhita, en það hjálpar til við að draga úr sársauka við inndælingu.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 3. Skoðaðu lyfið og fyrningardagsetninguna

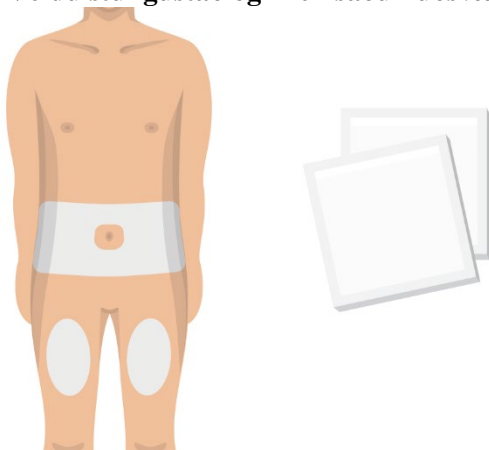


Gakktu ávallt úr skugga um að lyfið sé tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir og sé ekki útrunnið. Ef lyfið er ekki tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir eða er útrunnið skaltu ekki nota það.

Hugsanlegt er að þú sjáir 1 eða fleiri loftbólur og það er í góðu lagi. Engin ástæða er til þess að fjarlægja hana.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

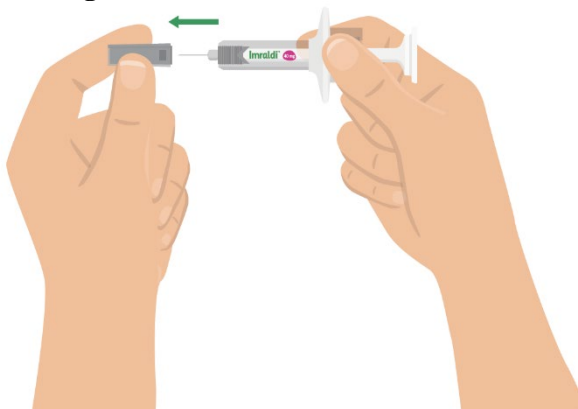
### 4. Veldu stungustað og hreinsaðu húðsvæðið



Veldu stungustað á líkamanum. Best er að nota kviðinn (nema svæðið kringum naflann) eða lærin. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku. Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

- Forðastu að nota húðsvæði með sárum, marblettum, örum, flögnun eða rauðum blettum.

### 5. Togaðu nálarlokið af

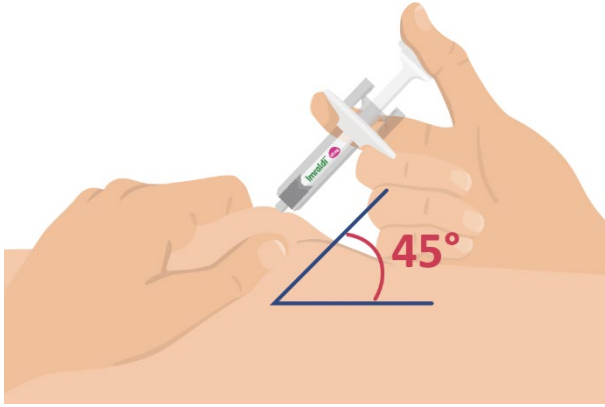


Togaðu nálarlokið varlega af.

Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni.

Ef þú tekur nálarlokið af áður en komið var að inndælingu **skaltu ekki setja nálarlokið á aftur**. Það gæti beygt eða skemmt nálina. Þú gætir óvart stungið þig eða lyfið farið til spillis.

## 6. Klíptu í húðina og settu nálina inn



Klíptu varlega í húðina og settu nálina alla leið inn við u.þ.b. 45 gráðu horn.

## 7. Þrýstu stimplinum alla leið inn



Haltu sprautunni stöðugri og þrýstu stimplinum alla leið niður. Lyftu svo þumlinum svo nálin geti dregist aftur inn í sprautuhólkinn.

## 8. Fjarlægðu sprautuna og fargaðu henni

**Þú hefur fengið skammtinn ef...**

- ✓ *Nálin dróst til baka*
- ✓ *Bullunni var þrýst alla leið niður*
- ✓ *Lyfið hefur ekki lekið út (lítill dropi er í lagi)*



Togaðu sprautuna af húðinni.

Eftir inndælingu Imraldí skaltu ganga úr skugga um að nálin hafi dregist til baka og fleygja notuðu sprautunni tafarlaust í sérstakt flát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

- Ertu ekki viss um að þú hafi fengið skammtinn þinn? Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Imraldi 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 mun einnig láta þig fá áminningarkort sjúklings sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Imraldi og á meðan meðferð með Imraldi stendur. Hafðu áminningarkort sjúklings með þér meðan á meðferðinni stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) af Imraldi.
- 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 Imraldi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imraldi
3. Hvernig nota á Imraldi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imraldi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

#### 1. Upplýsingar um Imraldi og við hverju það er notað

Imraldi inniheldur virka efnið adalimumab sem er lyf sem virkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Imraldi er til meðferðar á:

- iktsýki,
- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum,
- festumeinstengdri liðagigt,
- hryggikt,
- áslægum hryggbólgujúkdómi, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu,
- sóraliðbólgu,
- sóra,
- graftarmyndandi svitakirtlabólgu,
- Crohns sjúkdómi,
- sáraristilbólgu og
- æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar.

Virka efnið í Imraldi, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) er til staðar í auknu magni í bólgujúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF $\alpha$ , dregur Imraldi úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.



## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Imraldi er notað til meðferðar við iktsýki hjá fullorðnum. Ef þú ert með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki kann að vera að fyrst verði gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður þér gefið Imraldi til meðferðar við iktsýkinni.

Einnig má nota Imraldi til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Imraldi getur hægt á skemmdum í brjóski og beinum liða, sem sjúkdómurinn veldur og lyfið bætir getuna til daglegra starfa.

Yfirleitt er Imraldi notað með metotrexati. Nota má Imraldi eitt sér ef lækurinn telur að metotrexat eigi ekki við.

## Sjálfvakin fjöllíðagigt hjá börnum og festumeinstengd líðagigt

Sjálfvakin fjöllíðagigt hjá börnum og festumeinstengd líðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem koma yfirleitt fyrst fram í barnæsku.

Imraldi er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöllíðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 2 til 17 ára og festumeinstengdri líðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður sjúklingum gefið Imraldi til meðferðar við sjálfvakinni fjöllíðagigt hjá börnum og festumeinstengdri líðagigt.

## Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Imraldi er notað til meðferðar við hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Þeir sem eru með hryggigt eða áslægan hryggbólgusjúkdóm, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem tengist sóra.

Imraldi er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Imraldi getur hægt á skemmdum á brjóski og beinum í liðum vegna sjúkdómsins og bætir starfsvirkni.

## Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgukvilli í húð sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að vandamál í ónæmiskerfi líkamans valdi sóra sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

Imraldi er notað til meðferðar við í meðallagi alvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Imraldi er einnig notað við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum sem vega 30 kg eða meira 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.

Imraldi er notað til að meðhöndla graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri. Imraldi getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla sem koma fram og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlegt er að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef lyfin verka ekki nægjanlega vel munt þú fá Imraldi.

### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Imraldi er notað til meðferðar við Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með Crohns sjúkdóm munu fyrst fá meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin verka ekki nægilega vel verður Imraldi notað til að draga úr einkennum Crohns sjúkdómsins.

### Sáraristilbólga hjá fullorðnum og börnum

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Imraldi er notað til meðferðar við meðalalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og börnum á aldrinum 6-17 ára. Þeir sem eru með sáraristilbólgu fá hugsanlega fyrst meðferð með öðrum lyfjum. Ef lyfin hafa ekki næga virkni verður Imraldi 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.

Imraldi 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). Imraldi dregur úr þessum bólgum.

## **2. Áður en byrjað er að nota Imraldi**

### **Ekki má nota Imraldi**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, þar með talda berkla (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Imraldi er notað.

### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð **ofnæmisviðbrögð** með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, öngljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Imraldi og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

### Sýkingar

- Ef þú ert með **sýkingu**, þar með talda langvarandi eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Imraldi hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Imraldi stendur. Þessi áhætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi þín er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar sýkingar, þ.m.t. berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería, aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar tengdar veikluðu ónæmiskerfi) og blóðsýking (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

### Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Imraldi mun læknirinn leita að einkennum um **berkla** áður en meðferð með Imraldi hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkort sjúklings. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið fyrirbyggjandi berklameðferð. Ef einkenni um berkla (þrálátur hósti, þyngdartap, deyfð, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

### Ferðasýkingar/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur búið eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar eins og váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða annað ástand sem eykur hættu á sýkingum.

### Lifrabólguveira B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér **lifrabólgu B veiru (HBV)**, ef þú ert með virka HBV sýkingu eða heldur að þú sért í hættu á að smitast af HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Imraldi getur endurvirkjað HBV sýkingu hjá þeim sem bera veiruna í sér. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV sýkingar verið lífshættuleg.

### Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Imraldi. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Imraldi. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

## Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum **skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi** skaltu segja læknum frá því ef þú notar Imraldi. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Imraldi.

## Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð **afmýlingarsjúkdóm** (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið utan um taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Imraldi. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

## Bóluefni

- Ákveðin **bóluefni** innihalda veiklaða en lifandi gerð baktería eða veira sem valda sjúkdómum og þessi bóluefni á ekki að nota samtímis meðferð með Imraldi. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því að börn fái allar fyrirhugaðar bólusetningar fyrir viðkomandi aldur áður en þau hefja meðferð með Imraldi. Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að u.þ.b. fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi 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 Imraldi þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að nota Imraldi.

## Hiti, mar, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum til að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega **marbletti** eða **blæðingar** eða eru óeðlilega **fölrir** eiga tafarlaust að leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

## Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum **krabbameina** hjá börnum og fullorðnum sem nota Imraldi eða aðra TNF $\alpha$ -blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá **eitilkrabbamein** (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Imraldi. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með lyfjunum azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Imraldi.
- Að auki hafa komið fram tilvik um **húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli** hjá sjúklingum sem nota Imraldi. Ef ný skemmd húðsvæði koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef skemmdir eða svæði með skemmdum sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá **krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum**, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem

eru í meðferð með öðrum TNF $\alpha$ -blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF $\alpha$ -blokka henti þér.

### Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Imraldi leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

### **Börn og unglingar**

- Imraldi má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölliðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfyllta lyfjapennann ef mælt er með öðrum skömmtum en 40 mg.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Imraldi**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má Imraldi ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), barksterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki má nota Imraldi ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu inndælingu með Imraldi.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú getir verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er tekið.
- Imraldi skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Imraldi meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Imraldi á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Imraldi á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varðarorð og varúðarreglur“).

### **Akstur og notkun véla**

Imraldi getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist (svimi) og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Imraldi.

### **Imraldi inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,4 ml skammti, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Imraldi

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Fullorðnir með iktsýki, sóraliðbólgu, hryggikt eða áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

Imraldi áfyllt sprautu og áfylltur lyfjapenni fást aðeins með 40 mg skammti. Því er ekki hægt að nota Imraldi áfyllta sprautu og áfylltan lyfjapenna handa börnum sem þurfa minna magn en fullan 40 mg skammt. Ef nauðsynlegt er að nota annan skammt skal nota aðrar gerðir lyfsins sem bjóða upp á slíkt.

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð (til notkunar undir húð). Venjulegur skammtur fyrir fullorðna með iktsýki, hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu og fyrir sjúklinga með sóraliðbólgu er 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku í einum skammti.

Hjá sjúklingum með iktsýki er notkun metotrexats haldið áfram ásamt meðferð með Imraldi. Gefa má Imraldi eitt sér ef lækurinn metur svo að metotrexat eigi ekki við.

Hjá þeim sem eru með iktsýki og nota ekki metotrexat ásamt Imraldi má vera að lækurinn 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi er 20 mg aðra hverja viku.

*Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri*

Ráðlagður skammtur af Imraldi 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 Imraldi áfram eins lengi og lækurinn segir til um. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti lækurinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

#### 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 Imraldi 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 Imraldi 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 tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg skammti tveimur vikum síðar (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. Mælt er með því að nota útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

#### Unglingar með graftarmyndandi svitakirtlabólgu á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri

Ráðlagður skammtur af Imraldi er 80 mg upphafsskammtur (tvær 40 mg inndælingar sama dag) og síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar. Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Imraldi 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Ráðlagt er að þú notir sóttþreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin.

#### Fullorðnir með Crohns sjúkdóm

Venjuleg skömmtun handa þeim sem eru með Crohns sjúkdóm er 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) í upphafi sem fylgt er eftir með 40 mg aðra hverja viku, sem hefst tveimur vikum síðar. Ef þörf er á hraðari verkun má vera að læknirinn ákveði að gefa 160 mg í upphafi (sem fjórar 40 mg inndælingar sama dag eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg (sem tvær 40 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel 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 læknirinn ávísi 80 mg upphafsskammti (tvær 40 mg inndælingar sama dag) sem fylgt er eftir með 40 mg tveimur vikum síðar.

Eftir það er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur virkar ekki nægilega vel gæti 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 mg inndælingar sama dag) tveimur vikum síðar.

Eftir það er hefðbundinn skammtur 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur verkar ekki nægjanlega vel getur læknirinn aukið skammtatíðni í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

#### Fullorðnir með sáraristilbólgu

Venjuleg skömmtun Imraldi handa þeim sem eru með sáraristilbólgu er 160 mg í upphafi (skammtinn má gefa sem fjórar 40 mg inndælingar á einum degi eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), sem fylgt er eftir með 80 mg (sem 40 mg tvær inndælingar sama dag) tveimur vikum seinna og síðan 40 mg aðra hverja viku. Ef þessi skammtur hefur ekki næga virkni má vera að lækurinn 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 Imraldi 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 Imraldi 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 40 mg inndælingar sama dag) upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú átt að halda áfram að sprauta þig með Imraldi eins lengi og lækurinn 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 Imraldi. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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**

Imraldi er gefið með inndælingu undir húð. Sjá notkunarleiðbeiningar í kafla 7.

**Ef notaður er stærri skammtur Imraldi en mælt er fyrir um**



Ef þú sprautar þig oft fyrir slysi með Imraldi skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt en þér var ráðlagt. Hafðu ytri öskju lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt hún sé tóm.

### **Ef gleymist að nota Imraldi**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Imraldi skaltu sprauta þig með næsta skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

### **Ef hætt er að nota Imraldi**

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Imraldi. Einkennin geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eða lengur eftir síðustu meðferð með Imraldi.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, **skaltu leita læknishjálpar tafarlaust:**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er** ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í vöðvum.

**Algen gar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum):

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannssýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni um þrýsting á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnlöki og bólga í auga
- svimi (snúningstilfinning)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (harður þroti ásamt blóðstorknun)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélinðabakflæði
- 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 (vökvassöfnun í líkamanum sem veldur því bólgu í viðkomandi vef)
- 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, þ.m.t. eitlakrabbamein (eitlaæxli) og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sjúkdómur sem nefnist sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartadrep
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðrúvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (fituuppsöfnun í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem er sjúkdómur sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)

- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir
- lifrabílan
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum).

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (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 dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum):

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Imraldi

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun öskjunnar á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Imraldi áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 31 sólarhring samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita verður að nota hann innan 31 sólarhrings en annars farga honum, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli. Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Imraldi inniheldur

- Virka efnið er adalimumab.
- Önnur innihaldsefni eru einbasískt natríumfosfateinhýdrat, tvíbasískt natríumfosfatheptahýdrat, rafsýra, tvíbasískt natríumsúksínat, histidín, histidín hýdróklóríðehýdrat, mannítól, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Imraldi og pakkningastærðir

Imraldi 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem 0,4 ml tær til ópallýsandi og litlaus til ljósbrún lausn.

Imraldi fæst í pakkningum sem innihalda 1, 2, 4 eða 6 áfyllta(n) lyfjapenna með áfylltri sprautu (gler af gerð I) með nál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf og gúmmíbullu ætlaðar sjúklingi til notkunar og 2, 2, 4 eða 6 sprittþurrkum í hverri pakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

### Framleiðandi

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Holland

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

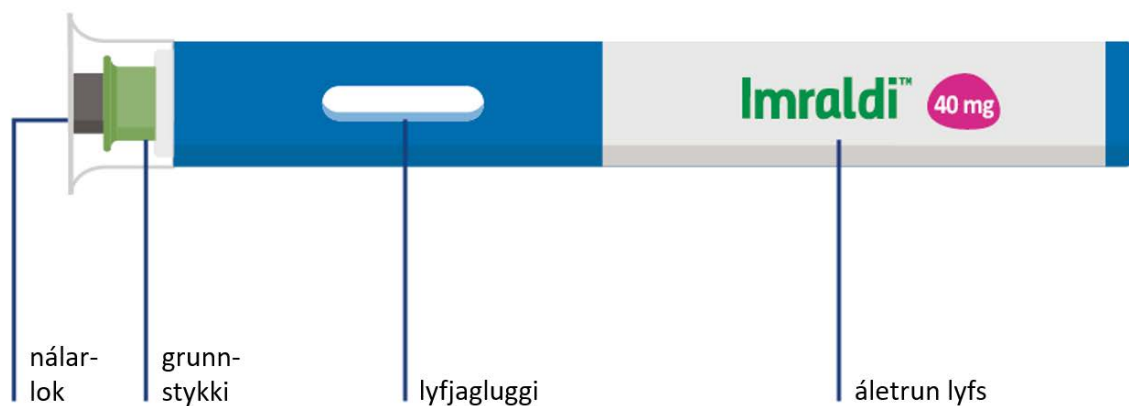
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega og þú getur brátt framkvæmt reglubundna inndælingu á öruggan hátt.

- Áður en inndæling fer fram skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing að sýna þér hvernig nota skuli áfyllta lyfjapennann. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn ættu að ganga úr skugga um að þú getir notað lyfjapennann á réttan hátt.

### Áfylltur lyfjapenni með stökum skammti



### Það er enginn hnappur á áfyllta lyfjapennanum.

Nálin er hulin undir græna grunnstykkinu. Þegar áfyllta lyfjapennanum er þrýst þétt inn í húðina hefst inndælingin sjálfkrafa.

### Viðhald áfyllta lyfjapennans

#### Geymsla lyfjapenna

- Geymdu lyfjapennann í kæli en ekki láta hann frjósa.
- Geymdu lyfjapennann í öskjunni og fjarri ljósi.
- Geymdu lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### Förgun lyfjapenna

- Notaðu hvern lyfjapenna aðeins einu sinni. Notaðu lyfjapennann aldrei aftur.
- Fleygðu lyfjapennanum í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

#### Viðvaranir

- Ef þú missir lyfjapennann og lokið er Á honum er í lagi að nota lyfjapennann. Ef þú missir lyfjapennann og lokið er EKKI Á honum skaltu ekki nota hann. Nálin kann að vera óhrein eða skemmd.
- Ekki skal nota skemmdan lyfjapenna.



## Meðhöndlun stungustaðar

- Veldu svæði með meiri líkamsfitu til inndælingar:  
Svæði með meiri líkamsfitu, svo sem maginn, eru almennt bestu stungustaðirnir. Auðveldara er að stinga nálinni inn á réttan hátt í svæði með meiri líkamsfitu.
- Notaðu nýjan stungustað í hvert skipti:  
Þegar stungustaður er valinn skaltu velja svæði sem ekki hefur verið notað nýlega, til þess að koma í veg fyrir eymsli og marbletti.

## Hvernig gefa skal inndælingu með áfyllta lyfjapennanum

### 1. Safnaðu efni og áhöldum saman



Settu áfyllta lyfjapennann og sprittþurrkur á hreint og þurrt yfirborð.

- Mundu að þvo þér um hendurnar!
- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 2. Bíddu í 15-30 mínútur



Bíddu í 15-30 mínútur þar til áfyllti lyfjapenninn nær stofuhita, en það hjálpar til við að draga úr sársauka við inndælingu.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

### 3. Skoðaðu lyfið og fyrningardagsetninguna

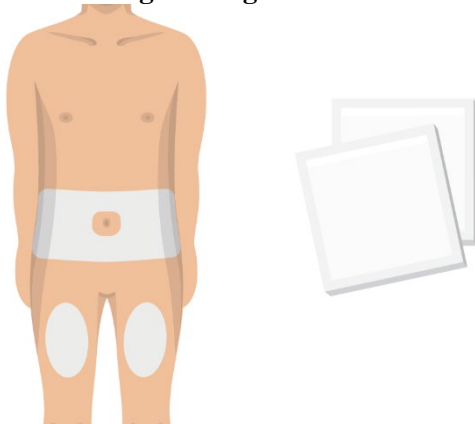


Gakktu ávallt úr skugga um að lyfið sé tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir og sé ekki útrunnið. Ef lyfið er ekki tært til ópallýsandi, litlaust til ljósbrúnt, laust við agnir eða er útrunnið skaltu ekki nota það.

Hugsanlegt er að þú sjáir 1 eða fleiri loftbólur og það er í góðu lagi. Engin ástæða er til þess að fjarlægja hana.

- Ekki fjarlægja lokið strax!

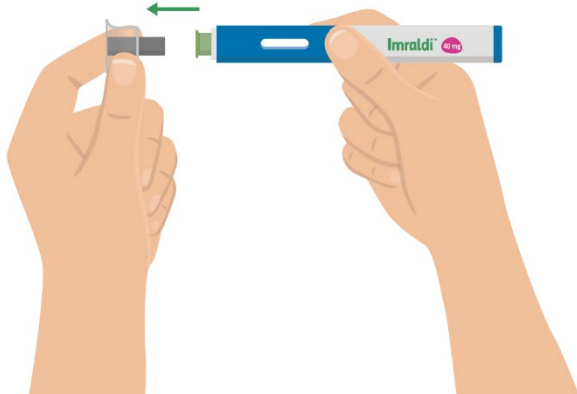
### 4. Veldu stungustað og hreinsaðu húðsvæðið



Veldu stungustað á líkamanum. Best er að nota kviðinn (nema svæðið kringum naflann) eða lærin. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurru. Ekki snerta svæðið aftur fyrir inndælinguna.

- Forðastu að nota húðsvæði með sárum, marblettum, örum, flögnun eða rauðum blettum.

### 5. Togaðu gegnsæja nálarlokið af

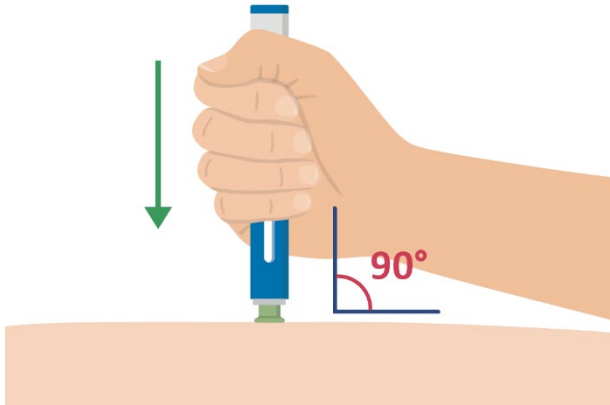


Togaðu gegnsæja nálarlokið með málmstykkinu varlega af lyfjapennanum.

Eðlilegt er að nokkrir dropar af vökva sjáist koma út úr nálinni.

Ef þú tekur nálarlokið af áður en komið var að inndælingu **skaltu ekki setja nálarlokið á aftur**. Það gæti beygt eða skemmt nálina. Þú gætir óvart stungið þig eða lyfið farið til spillis.

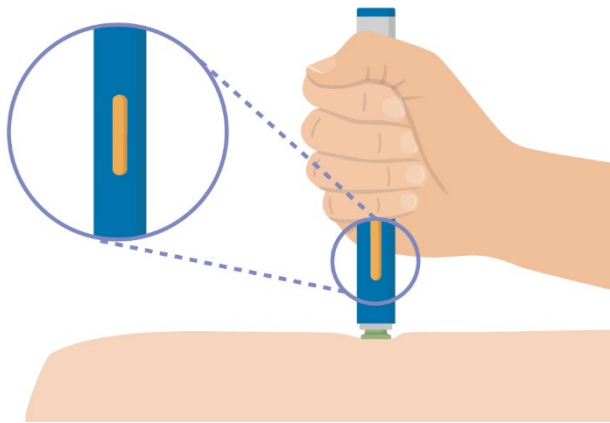
6. Komdu græna grunnstykkinu fyrir, þrýstu niður og haltu föstu



Komdu græna grunnstykkinu beinu (90 gráður) fyrir á húðinni og þrýstu öllum áfyllta lyfjapennanum þétt niður til þess að hefja inndælingu.

- Inndælingin hefst um leið og þú þrýstir niður. Þú heyrir hugsanlega einn smell.

7. Haltu lyfjapennanum áfram föstum



Haltu lyfjapennanum upp að húðinni þar til gulur litur fyllir lyfjagluggann og hættir að hreyfast.

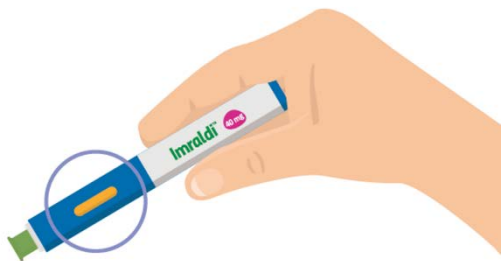
- Nokkrum sekúndum síðar heyrir hugsanlega annar smellur.

8. Gakktu úr skugga um að inndælingu sé lokið og fargaðu lyfjapennanum

**Þú hefur fengið skammtinn ef...**

✓ *Glugginn er alveg gulur*

✓ *Lyfið hefur ekki lekið út  
(lítill dropi er í lagi)*



Eftir inndælingu Imraldi skaltu ganga úr skugga um að lyfjaglugginn sé alveg gulur.

Fleygðu notaða lyfjapennanum tafarlaust í sérstakt ílát samkvæmt fyrirmælum læknsins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Ertu ekki viss um að þú hafi fengið skammtinn þinn? Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.