

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Kromeya 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 eggjastökkafrumum kínaþamstra (Chinese Hamster Ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Kromeya 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 Kromeya 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 fjölíðagigt hjá börnum

Kromeya 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 Kromeya 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

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur, án vísbindinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

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

Sóraliðbólga

Kromeya 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

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

Skellusóri hjá börnum

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

Crohns sjúkdómur

Kromeya 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

Kromeya 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

Kromeya 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 lækisfræðilegar frábendingar fyrir slíkum meðferðum.

Æðahjúpsbólga

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingartækni geta sjúklingar sprautað sig sjálfir með Kromeya, ef lækinn metur svo, enda fylgst hann með meðferðinni, eins og þörf krefur.

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Kromeya 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 Kromeya.

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

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skammtahlé

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

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

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

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

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

Eftir 16 meðferðarvikur geta sjúklingar með ófullnægjandi svörun við Kromeya 40 mg aðra hverja viku haft gagn af því að auka skammtinn í 80 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.

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Kromeya 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) og 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi), að því gefnu að höfð sé í huga aukin hættu 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 Kromeya og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Kromeya að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Kromeya 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 Kromeya 40 mg aðra hverja viku hafi ávinning af því að auka skammtinn í 40 mg af Kromeya 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.

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sáraristilbólga

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga

Ráðlagður skammtur af Kromeya hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu er 80 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með adalimumabi einu og sér. Hefja má meðferð með Kromeya 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 Kromeya meðferðar.

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammti.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Kromeya skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjöliliðagigt

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

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

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Kromeya 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.

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3. Kromeya skammtar fyrir börn með skellusóra

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

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

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

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

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Kromeya skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

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

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

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

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

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

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

Notkun Kromeya 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).

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgujúkdómur þ.m.t. hryggíki

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

Lyfjagjöf

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Kromeya. 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 Kromeya 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 Kromeya áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

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

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

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

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

Aðrar tækifærissýkingar

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum þar á meðal ífarandi sveppasýkingum hjá sjúklingum sem fá adalimumabi. 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 Kromeya 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 þrófun yfirborðs-mótefnavaka (surface antigen positive)). Sum tilvik hafa verið banvæn. Áður en meðferð með Kromeya 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 Kromeya, 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 Kromeya 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 ávísar lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Kromeya handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Kromeya 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 Kromeya 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 Kromeya 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 á meðferð með TNF-blokka.

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

Mjög sjaldgæf tilfelli T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumueitilæxla hefur mjög illvígna sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum sem fá adalimumab og eru 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 á meðferð með Kromeya (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 Kromeya hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Kromeya 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 Kromeya. Íhuga skal að hætta meðferð með Kromeya hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

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

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

Sjúklinga í meðferð með adalimumabi má bólusetja en þó ekki með lifandi bóluefnum. 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 Kromeya með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun Kromeya (sjá kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Kromeya hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

Sjálfsöfnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemplandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

Samhliða gjöf adalimumabs og annarra 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 Kromeya skulu vera undir nánú eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Teppa í smágirni

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

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adalimumab hefur verið rannsakað bæði hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölleiðagigt hjá börnum og sjúklingum með sárliðbólgu 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 Kromeya 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 Kromeya og anakinra (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða TNF-blokka”).

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

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

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

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

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

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

Brjóstagið

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 Kromeya meðan á brjóstagið stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu í þessum kafla eru eingöngu teknar með vegna ástæðna sem lúta að almannahæill. Athugið að engu að síður er Kromeya hvorki ætlað til né samþykkt til meðferðar við graftarmyndandi svitakirtlabólgu.

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 60 mánuði eða lengur. Í rannsóknunum tóku þátt iktsýkisjúklingar með nýlegan eða langvarandi sjúkdóm, sjúklingar með sjálfvakta liðagigt hjá börnum (sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt), sem og sjúklingar með áslægan hryggbólusjúkdóm (hryggigt og áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu), sóraliðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. 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 tvíblindu samanburðarhluta lykilrannsóknanna var 5,9% hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 5,4% hjá samanburðarsjúklingum.

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

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra 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 íllkynja sjúkdómum (m.a. hvítblæði, eitilæxli og T-frumueitilæxli í lifur og milta) við notkun adalimumabs.

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

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 6 hér á eftir mjög algengar ($\geq 1/10$); 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 6
Aukaverkanir

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

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og Inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannssýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Fitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. dauðkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki ¹⁾ , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi ¹⁾

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi
Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun) mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingaraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkennd)
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, þvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek ¹⁾ , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum ¹⁾
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir, ógleði og uppköst
	Algengar	Blæðingar frá meltingarvegi, meltingartruflanir, vélindabakflæði, sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur)
	Sjaldgæfar	Brisbólga, kyngingartregða, andlitsbjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Gatmyndun í þörmum ¹⁾
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, ítulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ sjálfsnæmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun ¹⁾
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)) ¹⁾ , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem) brotnar neglur, ofsviti, hárlos ¹⁾ , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ¹⁾ , Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
Nýru og þvagfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti ¹⁾
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði.
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sáragræðsla

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

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

Sýkingar

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

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

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjöldgun

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölleiðagigt 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 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 hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, soralíðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi, samanborið við hlutfallið 6,3 (3,4; 11,8) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá 3.444 samanburðarsjúklingum (miðgildi meðferðarlengdar var 4,0 mánuður fyrir adalimumab og 3,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu samanburðarmeðferð). Hlutfall (95% öryggisbil) húðkrabbameina sem ekki voru sortuæxli, var 8,8 (6,0; 13,0) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá

samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0,7 (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

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

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

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

Sjálfsmótefni

Sermissýni sjúklinga voru rannsökuð með tilliti til sjálfsmótefna á ýmsum stigum rannsókna I-V hjá iktsýkisjúklingum. Í þessum rannsóknum greindust 11,9% sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og 8,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu eða virku samanburðarlyfi, sem voru í upphafi með neikvæðan títra andkjarnamótefna, með jákvæðan títra í viku 24. Tveir sjúklingar, af þeim 3.441 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi í öllum rannsóknunum á iktsýki og soralíðbólgu, fengu klínísk einkenni sem bentu til nýtilkominis heilkennis sem líktist rauðum úlfum. Sjúklingarnir fengu bata eftir að meðferð var hætt. Engin 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 soralíðbólgu, sem stóðu yfir í 4 til 104 vikur, var aukning $ALT \geq 3$ föld eðlileg efri mörk hjá 3,7% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum var tíðni aukaverkana sem tengjast illkynja og alvarlegum sýkingum hærri hjá þeim sem fengu samsetningu af 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.

Kromeya 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 IC₅₀ er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

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

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

Verkun og öryggi

Iktsýki

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 ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi 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 ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Í 26 vikur voru gefin 20 eða 40 mg af adalimumabi með inndælingu undir húð aðra hverja viku og lyfleysa hina vikuna eða í hverri viku; lyfleysa var gefin í hverri viku í jafn langan tíma. Engin önnur sjúkdómstemprandi gigtarlyf voru leyfð.

Í RA rannsókn III voru 619 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vökulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumabi á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 viknanna tóku 457 sjúklingar þátt í 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 ≥ 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, adalimumab 40 mg eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versnunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu 104 vikunum var lokið voru 497 sjúklingar skráðir í opna framhaldsrannsókn þar sem 40 mg adalimumab var gefið aðra hvora viku í allt að 10 ár.

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

ACR svörun

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

Tafla 7
ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu
(Hlutfall sjúklinga)

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

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

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat.

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

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem 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 8).

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

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

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

Eftir viku 52 höfðu 42,9% sjúklinga sem fengu samsetta adalimumab/metotrexat meðferð náð klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab/metotrexat meðferð hafði klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér ($p < 0,001$) og adalimumab eitt sér ($p < 0,001$) hvað það varðar að komast 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 9).

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

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

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

^ametotrexat

^b95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.

^cÁ grundvelli raðgreiningar.

^dÞrengingarskor liðbils (joint space narrowing score).

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

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

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

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

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

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

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

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

Lífsgæði og starfsvirkni

Heilsutengd lífsgæði og starfsvirkni voru metin á fyrirfram skilgreinda fyrsta endapunkti RA rannsóknar III, í viku 52, með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-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 lífsþróttarskoti (pain and vitality domain scores) fyrir 40 mg aðra hverja viku. Tölfræðilega marktækt minni þreyta, mæld með FACIT-skoti (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 þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

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

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjöliliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlys. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólguvæðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eða 10 mg/kg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 11.

Tafla 11

Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum

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

Sjúklingar með barna ACR 30 svörun í viku 16 voru hæfir til að vera slembiraðað í tvíblinda hlutann og fengu annaðhvort adalimumab 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg eða lyfleysu aðra hverja

vikur í 32 vikur til viðbótar eða þar til sjúkdómur blossaði upp. Mælikvarði á hvort sjúkdómur blossaði upp var skilgreindur sem versnun um $\geq 30\%$ frá upphafsgildi í ≥ 3 af 6 ACR viðmiðunargildum barna, ≥ 2 virkir liðir og bati um $> 30\%$ í ekki fleiri en 1 af 6 viðmiðunargildunum. Eftir 32 vikur eða þegar sjúkdómur blossaði upp voru sjúklingarnir hæfir til að fara í opna viðbótarhluta rannsóknarinnar.

Tafla 12
Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)

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

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Hjá þeim sem sýndu svörun í viku 16 (n=14) var barna ACR 30/50/70/90 svörun viðhaldið í allt að sex ár í opna viðbótarhlutanum hjá sjúklingum sem fengu adalimumab út rannsóknartímann. Alls fengu 19 einstaklingar meðferð í 6 ár eða lengur, af þeim voru 11 á aldrinum 4 til 12 ára og 8 á aldrinum 13 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

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

pJIA II

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

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

Festumeinstengd liðagigt

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur

Hryggigt

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 hryggigt (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 blandaða tímabilinu kom opið tímabil þar sem sjúklingar fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, í allt að 28 vikur til viðbótar. Þeir (n=215, 54,7%) sem ekki náðu ASAS 20 í vikum 12, 16 eða 20 fóru beint yfir í opna rannsókn (early escape) og fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku undir húð, auk þess sem svo var litið á í tvíblindu tölfræðigreiningunni að þeir hefðu ekki svarað meðferðinni.

Í stærri AS rannsókninni I, sem 315 sjúklingar tóku þátt í, sýndu niðurstöður tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar einkenni hryggiktar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi, samanborið við lyfleysu. Marktæk svörun kom fyrst fram í viku 2 og hélst út viku 24 (sjá töflu 13).

Tafla 13
Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri hryggiktarrannsókn - Rannsókn I
Minnkun einkenna

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

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

^a Mat á hryggikt.

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

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

Rannsókn nr-axSpA I

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

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

í 144 vikur til viðbótar. Niðurstöður í viku 12 sýndu tölfræðilega marktækan bata með tilliti til einkenna virks nr-axSpA hjá sjúklingum sem fengu adalimumab samanborið við lyfleysu (tafla 14).

Tafla 14
Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I

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

^a Assessments in SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

^e n=91 lyfleysa og n=87 adalimumab

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

^g n=73 lyfleysa og n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 lyfleysa og adalimumab

^j n=82 lyfleysa og n=85 adalimumab

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

Í opinni framhaldsrannsókn 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 með adalimumabi á heildarskori, samkvæmt HAQ-S og SF-36 Physical Component Score (PCS) frá upphafi rannsóknarinnar til viku 12, samanborið við lyfleysu. Bati á heilsutengdum lífsgæðum og starfsvirkni hélt meðan á opnu framhaldsrannsókninni stóð framyfir viku 156.

Rannsókn nr-axSpA II

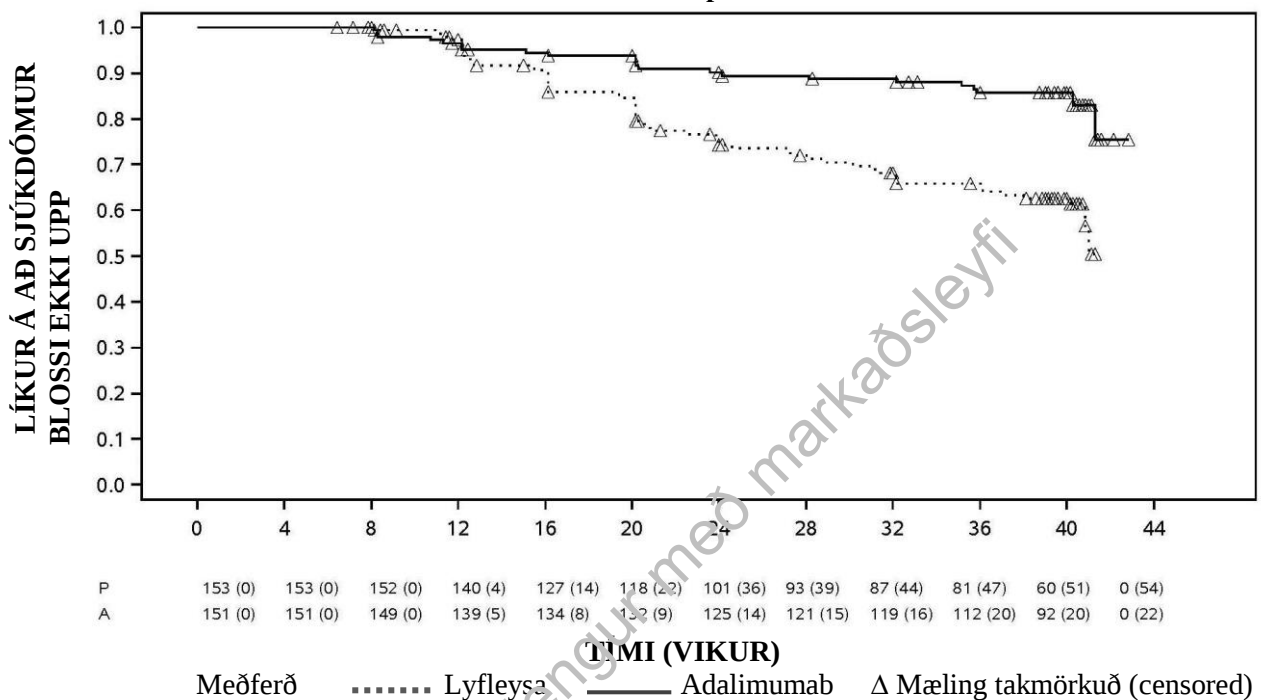
673 sjúklingar með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [BASDAI] að meðaltali 7,0) sem höfðu ófullnægjandi svörun við ≥ 2 bólgueyðandi gigtarlyfjum, eða óþol eða með frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum tóku þátt í opna tímabili rannsóknar nr-axSpA II þar sem þeir fengu adalimumab 40 mg aðra hverja viku í 28 vikur.

Sjúklingarnir voru einnig með áþreifanlegar vísbendingar um bólgu í spjaldlið eða hrygg við segulómun eða hækkað hs-CRP. Sjúklingar sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í a.m.k 12 vikur (N=305) (ASDAS $< 1,3$ í vikum 16, 20, 24 og 28) á opna tímabilinu var síðan slembiraðað og fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku (N=152) eða lyfleysu (N=153) í aðrar 40 vikur á tvíblinda, lyfleysustýrða tímabilinu (heildartími rannsóknar 68 vikur).

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

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

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



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

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

Í viku 68 sýndu sjúklingar sem fengu samfellda meðferð með Kromeya 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 (töfla 15).

Tafla 15
Verkunarsvörun á lyfleysustýrðu tímabili í rannsókn nr-axSpA II

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

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

Sóraliðbólga

Notkun adalimumabs 40 mg aðra hverja viku var rannsökuð hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka sóraliðbólgu, í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu, þ.e. PsA rannsóknum I og II. Í PsA rannsókn I, sem stóð yfir í 24 vikur, fengu meðferð 313 fullorðnir sjúklingar sem ekki höfðu svarað nægilega vel meðferð með bólguþýðandi 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 opinu framhaldsrannsókn þar sem 40 mg adalimumab var gefið aðra hverja viku.

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

Tafla 16
ACR svörun í lyfleysustýrðum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með sóraliðbólgu (Hlutfall sjúklinga)

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

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

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

N/A Á ekki við

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

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

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

Meðferð með adalimumabi hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlíma samanborið við meðferð með lyfleysu, samkvæmt mælingu á breytingu frá upphafsgildi í mTSS skorun (meðaltal $\pm$ 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 adalimumabi og sýndu ekki versnun við myndgreiningu frá upphafsgildi að viku 48 ($n=102$) sýndu 84% áfram enga versnun samkvæmt myndgreiningu í 144 vikna meðferð.

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

Sóri

Öryggi og verkun adalimumabs 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), ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinganna sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumabs 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 ≥ 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 ≥ 50 eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá vægu ($< 1\%$ sjúklinga) til í meðallagi alvarlegt (48%) til alvarlegt (46%) til mjög alvarlegt (6%).

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

Í sórarannsóknnum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 17 og 18).

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

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

Tafla 18
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	Metotrexat N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: ekkert/að lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 adalimumab samanborið við lyfleysu ^b p<0,001 adalimumab samanborið við metotrexat ^c p<0,01 adalimumab samanborið við lyfleysu ^d p<0,05 adalimumab samanborið við metotrexat			

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

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

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

heildarmat læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) „ekkt“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1%[123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8%[95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

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

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

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun 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 tölfraðilega marktækt fleiri úr hópnum sem fékk adalimumab hafa náð PGA gildi sem „laus við“ eða „nánast laus við“ sóra á höndum og/eða fótum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (30,6% á móti 4,3%, talið í sömu röð [P = 0,014]).

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-skori fyrir naglasóra (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 19). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA $\geq$ 10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og $\geq$ 5% (40% sjúklinga)).

Tafla 19
Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur

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

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

Skellusóri hjá börnum

Verkun adalimumabs var metin í slembaðri tvíblindri samanburðarrannsókn hjá 114 börnum frá 4 ára aldri með alvarlegan langvinnan skellusóra (skilgreindur sem PGA (Physician's Global Assessment) (

≥ 4 eða $> 20\%$ af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) eða $> 10\%$ af yfirborði líkamans þakið (BSA involvement) með mjög þykkum vefjaskemmdum eða sóra svæða- og alvarleikastuðul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 eða ≥ 10 með þakið yfirborð í andliti, á kynfærum eða höndum/fótum sem skiptir klínískt máli) þegar svörun við húðmeðferð og sólskinsmeðferð eða ljósmeðferð hefur ekki verið fullnægjandi.

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

Tafla 20: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

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

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

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

Crohns sjúkdómur

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

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

^a Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

Lífsgæði

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

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

Tafla 24 CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038
* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.			

Tafla 25 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða notkun ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku	P gildi¹
Notkun barkstera hætt	N= 33	N=38	
Vika 26	84,8%	65,8%	0,066
Vika 52	69,7%	60,5%	0,420
Notkun ónæmistemprandi lyfja hætt²	N=60	N=57	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla³	N=15	N=21	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52,	40,0%	23,8%	0,303

¹ p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

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

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

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

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

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

Sáraristilbólga

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

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

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

Sjúklingar sem fengu innleiðingu með 160/80 mg af adalimumabi náðu tölfræðilega marktækt oftari 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 26.

Tafla 26
Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC-II rannsókninni
(Hlutfall sjúklinga)

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

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

Klínísk svörun minnkar um ≥ 3 stig og $\geq 30\%$ frá upphafsgildi skv. Mayo skori auk lægra undirskors ≥ 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

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

Sjúklingar úr rannsóknunum 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 sjúkráhúsinnlagna

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

Lífsgæði

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

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

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

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

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

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfraðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarrestri hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 27). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarrests samanborið við lyfleysu (sjá mynd 2).

Tafla 27
Tími til meðferðarrests í rannsóknum UV I og UV II

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

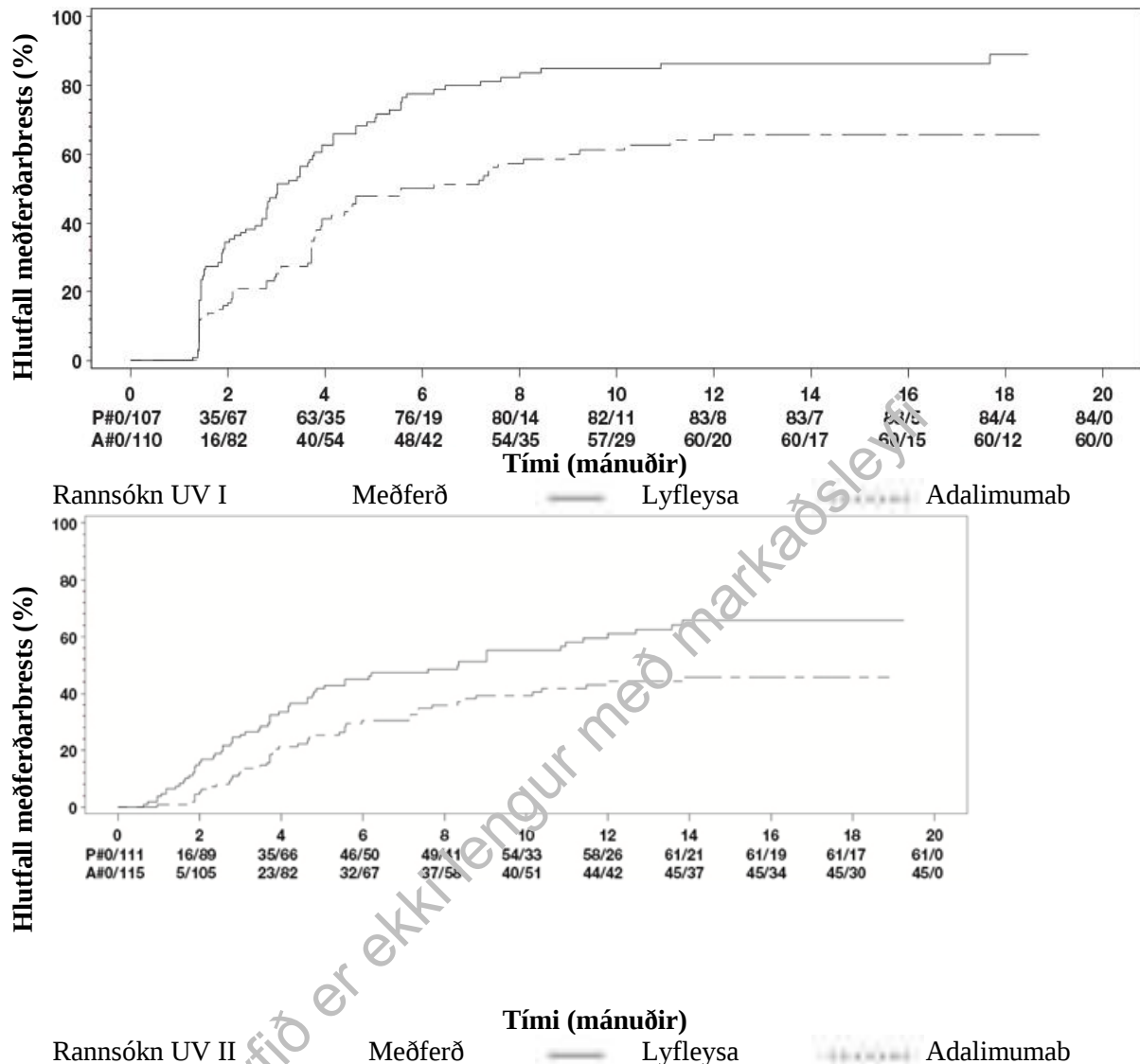
Athugið: Meðferðarrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

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

^b Tvíhliða *p* gildi úr log rank prófi.

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

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



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

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

Af þeim 417 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum án samanburðar, UV I og UV II voru 46 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. fengu fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 371 sem eftir voru, náðu 276 matshæfir sjúklingar 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) 222 (80,4%) 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 184 (66,7%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfum) hjá 88,4% augna í viku 78. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni fyrir viku 78, hættu 11% vegna aukaverkana og 5% vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

Lífsgæði

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

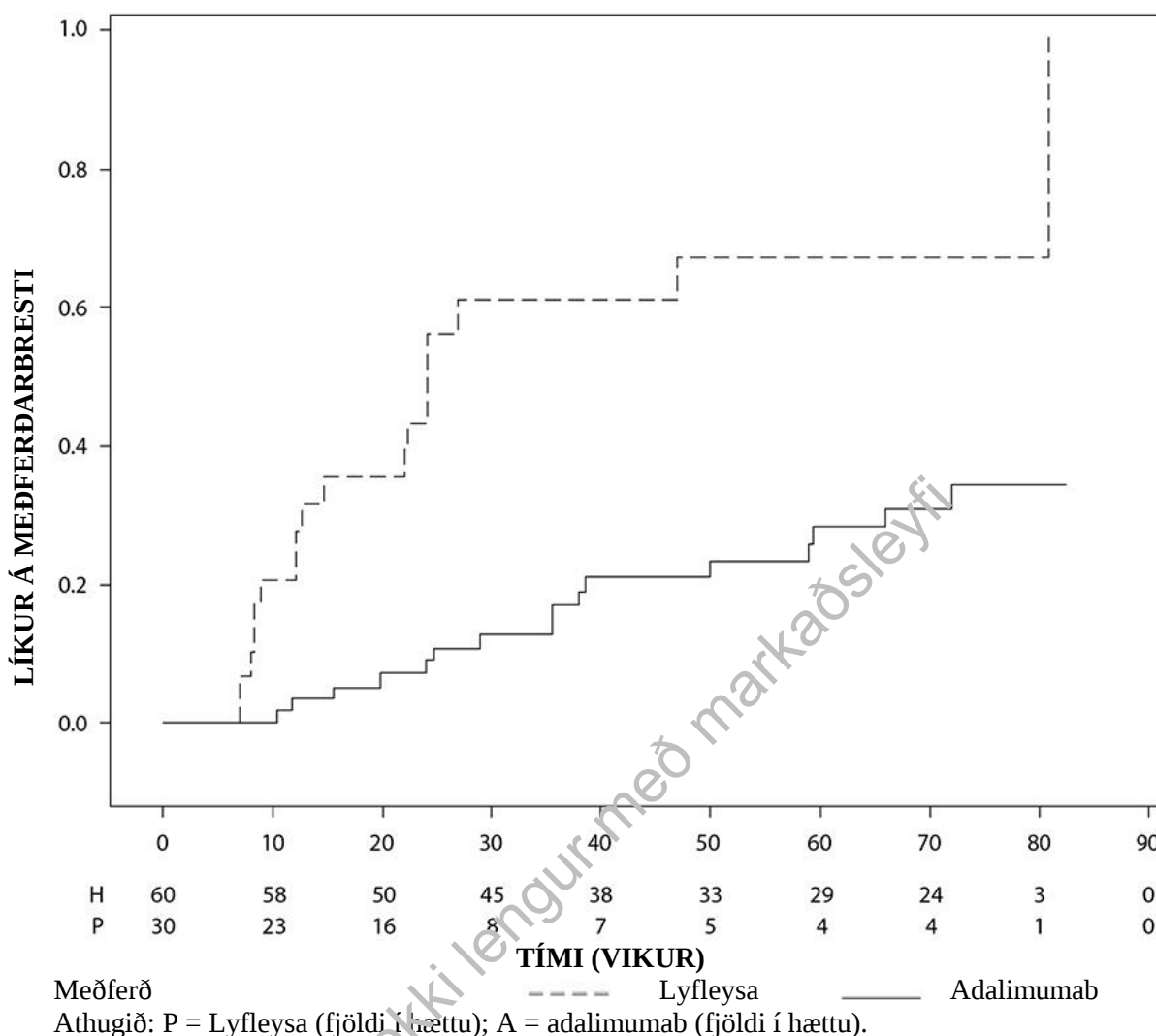
Öryggi og verkun adalimumabs var metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar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

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

Klínísk svörun

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

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



Ónæmingargeta

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

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

hellingunartímans var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31-96% þess sem var í sermi.

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

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

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

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

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

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

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

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur adalimumabs í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumab 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5,5 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með 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 ($\pm$ SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu, leiðir 160 mg hleðsluskammtur 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.

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

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

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

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

Brotthvarf

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

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á 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 cynomologous 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

Natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat
Mannitól
Natríumklóríð
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna eða áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

6.5 Gerð íláts og innihald

Kromea 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (glær af tegund I) með 29G Thin-Wall, ½ tommu nál með latex-frírri nálarhettu, stimpli (tilbúið gúmmí), lengdum fingurgripum og nál með óvirkri nálarhlíf.

Pakkningar með:

- 2 áfylltum sprautum ásamt 2 sprittþurrkum
- 6 áfylltum sprautum ásamt 6 sprittþurrkum

Kromea 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltum Physioject™ lyfjapenna sem inniheldur áfyllta sprautu (glær af tegund I) með 29G Thin-Wall, ½ tommu nál með latex-frírri nálarhettu og stimpli (tilbúið gúmmí). Lyfjapenninn er einnota lækningatæki fyrir innðælingu, sem haldið er á.

Pakkningar með

- 2 áfylltum lyfjapennum ásamt 2 sprittþurrkum.
- 6 áfylltum lyfjapennum ásamt 6 sprittþurrkum

Ekki er víst að allar gerðir eða pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Kromea 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromea 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

2. apríl 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

1. HEITI LYFS

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

Kromeya 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. Notaðu má Kromeya 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). Kromeya hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

Festumeinstengd liðagigt

Kromeya 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

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Kromeya er ætlað til meðferðar á miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum (frá 6 ára aldri) þegar svörun við hefðbundnum meðferðum þ.m.t. næringarmeðferð og barksterum og/eða

ónæmistemprandi lyfjum hefur ekki verið fullnægjandi, eða hjá þeim sem þola ekki þannig meðferðir eða ef frábendingar eru fyrir þeim.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

Meðan á meðferð með Kromeya 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 fjöliliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Kromeya skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjöliliðagigt

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

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

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Kromeya 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.

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skellusóri hjá börnum

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

Tafla 3. Kromeya skammtar fyrir börn með skellusóra

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

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

Ef ábending er fyrir því að endurtaka meðferð með Kromeya 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.

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Kromeya skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

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

Þyngd sjúklunga	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4
	Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt: 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2	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.

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

Tafla 5. Kromeya 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 Kromeya meðferð er hafin má gefa 40 mg hleðsluskammt fyrir sjúklinga < 30 kg eða 80 mg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg sinni viku áður en viðhaldsmeðferð hefst. Klínískar upplýsingar um notkun adalimumabs hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

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

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

Kromeya er fáanlegt í öðrum lyfjaformum eftir þörfum hvers og eins.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

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

Kromeya er fánlegt í öðrum lyfjaformum.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Kromeya, 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 Kromeya hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þar með taldar langvarandi eða staðbundnar sýkingar, fyrr en náðst hefur stjórn á sýkingunum. Hjá sjúklingum sem útsettir hafa verið fyrir berklum og sjúklingum sem hafa ferðast á svæðum þar sem mikil hættu er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Kromeya áður en meðferð er hafin (sjá Aðrar tækifærissýkingar).

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Kromeya stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Kromeya og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Kromeya 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 Kromeya hefst þarf að meta alla sjúklinga með tilliti til bæði virkrar eða dulinnar (latent) berklasýkingar. Þetta ætti að fela í sér ítarlegt lækisfræðilegt 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 Kromeya (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 Kromeya er hafin

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

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

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

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 Kromeya 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 Kromeya 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 Kromeya, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggjja 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 Kromeya 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 Kromeya handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Kromeya 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 Kromeya 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 Kromeya 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, einkjörmunga/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-blokk 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 langarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF-blokkum.

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

Mjög sjaldgæf tilfelli T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumab. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígán sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum sem fá adalimumab og eru 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 Kromeya (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 Kromeya hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Kromeya 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, fólvi) á meðan þeir eru í meðferð með Kromeya. Íhuga skal að hætta meðferð með Kromeya hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

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

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

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

Sjálfsöfnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemplandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

Teppa í smágirni

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

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Hjálparefni með þekkta verkun

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun og halda notkun hennar áfram í að minnsta kosti fimm mánuði eftir að meðferð með Kromeya 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 konum 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 adalimumabi 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 sjálftæta 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 eiturveikanir á móður, fósturvísiseitrun eða fósturskemmdir komu fram í rannsókn á eiturvekunum á þroska, sem gerð var á öpum. Forklínískar upplýsingar um eiturvekanir adalimumabs á afkvæmi eru ekki fyrirbyggjandi (sjá kafla 5.3).

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

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

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu í þessum kafla eru eingöngu teknar með vegna ástæðna sem lúta að almannaheill. Athugið að engu að síður er Kromeya hvorki ætlað til né samþykkt til meðferðar við graftarmyndandi svitakirtlabólgu.

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 hryggbólgu sjúkdóm (hryggigt og áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu), soralíðbólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu og sjúklingar með æðahjúpsbólgu. Lykilsamanburðarrannsóknirnar náðu til 6.089 sjúklinga sem fengu adalimumab og 3.801 sjúklings sem fékk lyfleysu eða virkt samanburðarlyf á samanburðartímabilinu.

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

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

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra 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 6 hér á eftir mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur

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

Tafla 6
Aukaverkanir

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og influensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), 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 tannssýkingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>Mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpur
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki ¹⁾ , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi ¹⁾
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þægilyndi), kvíði, svefnleysi
Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Nálaðfti (þ.m.t. snertiskynsminnkun) mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) ¹⁾
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , hjartsláttartruflun, hjartabilun

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Mjög sjaldgæfar	hjartastopp
Æðar	Algengar	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek ¹⁾ , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum ¹⁾
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir, ógleði og uppköst
	Algengar	Blæðingar frá meltingarvegi, meltingartruflanir, vélindabakflæði, sícca heilkenni (augn- og munnþurrkur)
	Sjaldgæfar	Brisbólga, kyngingartregða, andlitsbjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Gatmyndun í þörmum ¹⁾
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ sjálfsmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabílu ¹⁾
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)

Líffæri	Tíðni	Aukaverkun
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmopplantar pustular psoriasis)) ¹⁾ , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem), brotnar neglur, ofsviti, hárlós ¹⁾ , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ¹⁾ , Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþroa í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
Nýru og þvagfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti ¹⁾
	Sjaldgæfar	bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Algengar	Skert sáragræðsla

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

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

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

Sýkingar

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

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

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölleiðagigt 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 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 hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, soralíðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja

sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með adalimumabi, samanborið við hlutfallið 6,3 (3,4; 11,8) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá 3.444 samanburðarsjúklingum (miðgildi meðferðarlengdar var 4,0 mánuður fyrir adalimumab og 3,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu samanburðarmeðferð). Hlutfall (95% öryggisbil) húðkrabbameina sem ekki voru sortuæxli, var 8,8 (6,0; 13,0) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi og 3,2 (1,3; 7,6) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Meðal húðkrabbameinanna var tíðni flöguþekjukrabbameins (95% öryggisbil) 2,7 (1,4; 5,4) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum. Hlutfall (95% öryggisbil) eitilæxla var 0,7 (0,2; 2,7) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og 0,6 (0,1; 4,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár hjá samanburðarsjúklingum.

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

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

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum T-eitilfrumuaæxla 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 einlenni 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 ALT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 3,7% sjúklinga sem fengu adalimumab og 1,6% hjá sjúklingum í viðmiðunarhópnum.

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

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

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

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

Engin aukning ALT ≥ 3 föld 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 ALT ≥ 3 föld 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 ALT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk varð hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

Við allar ábendingarnar hjá sjúklingum með hækkun á ALT í klínískum rannsóknnum var hækkunin án einkenna og yfirleitt tímabundin og gekk til baka við áframhaldandi meðferð. Eftir markaðssetningu hefur þó einnig verið greint frá lifrabílnum sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrabílnar eins og t.d. lifrabólgu m.a. sjálfsmislifrabólgu 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 Ofskömmtnun

Engar skammtaháðar eiturvekanir komu fram í klínískum rannsóknnum. 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.

Kromeya 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 IC₅₀ er 0,1-0,2 nM).

Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumabi sást hröð minnkun á gildum efna sem tengjast bráðafasa bólgu (C-reactive prótein (CRP) og sökks (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) og cytokina í sermi (IL-6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumabs kom einnig fram lækun 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 fjöliliðagigt hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu eftir meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNF α . Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

Sjálfvakinn liðagigt hjá börnum

Sjálfvakinn fjöliliðagigt hjá börnum

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

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhlíða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvakta fjöliliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eða 10 mg/kg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsti, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 7.

Tafla 7

Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum

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

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

Tafla 8
Barna ACR 30 svörun í rannsókninni á sjálfvakinni barnaliðagigt (JIA)

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumabi og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun Kromea 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 fjölíðagigt (JIA). Sjúklingarnir fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs af adalimumabi, allt að hámarki 20 mg aðra hverja viku í einum skammti með inndælingu undir húð, í að minnsta kosti 24 vikur. Meðan á rannsókninni stóð voru flestir þátttakendurnir á samhliða meðferð með metotrexati, en færri greindu frá notkun barkstera eða bólgueyðandi gigtarlyfja.

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

rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu adalimumab yfir allt tímabilið. Alls fengu 20 þátttakendur meðferð í 60 vikur eða lengur.

Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindu hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumabs 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 hópnun samanborið við 11,6% (50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnun. 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 hópnun 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.

Iktsýki hjá fullorðnum

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 ≥ 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 un var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 18 ára og höfðu ekki svarað meðferð með að minnsta kosti einu 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 ≥ 18 ára og sýndu enga svörun við metotrexati í skömmunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af adalimumabi á viku í 52 vikur. Þriðji hópurinn fékk 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku og inndælingu lyfleysu hina vikuna. Eftir lok fyrstu 52 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 ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að hætta notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja eða halda áfram fyrri meðferð við iktsýki með því skilyrði að meðferðin væri stöðug í að minnsta kosti 28 daga. Þessar meðferðir voru metotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eða gullsölt. Sjúklingunum var með slembivali skipt í hópa sem fengu 40 mg af adalimumabi eða lyfleysu aðra hverja viku í 24 vikur.

Í RA rannsókn V var lagt mat á 799 fullorðna sjúklinga með í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki á byrjunarstigi (að meðaltali hafði sjúkdómurinn varað skemur en í 9 mánuði), sem ekki höfðu fengið metotrexat. Í rannsókninni var lagt mat á verkun samsettrar meðferðar með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku/ásamt metotrexati, adalimumab 40 mg eitt sér aðra hverja viku og metotrexat eitt sér, hvað varðar minnkun einkenna og tíðni versunar liðskemmda í iktsýki, í 104 vikur. Þegar fyrstu

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

Hundraðshluti 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 9.

Tafla 9
ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu
(Hlutfall sjúklinga)

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

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

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat.

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

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni var svörun enn til staðar eftir 10 ár hjá flestum þeim sjúklingum sem sýnt höfðu ACR svörun. Af 207 sjúklingum sem 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 sjúklingar 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 tölfraðilega marktækt betri ACR 20 og 50 svörun samanborið við lyfleysu, sem kom fram þegar á fyrstu til annarri viku eftir að meðferð var hafin.

Í RA rannsókn V hjá sjúklingum með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu fengið metotrexat, hafði samsett meðferð með 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 10).

Tafla 10
ACR svörun í RA rannsókn V
(hlutfall sjúklinga)

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

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

Eftir viku 52 höfðu 42,9% sjúklinga sem fengu samsetta adalimumab/metotrexat meðferð náð klínísku sjúkdómshléi (DAS28 (CRP) < 2,6) samanborið við 20,6% sjúklinga sem fengu metotrexat eitt sér og 23,4% sjúklinga sem fengu adalimumab eitt sér. Samsett adalimumab/metotrexat meðferð hafði klínísku og tölfraðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p<0,001) og adalimumab eitt sér (p<0,001) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð (p=0,447).

Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, luku 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

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

sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 9).

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

Tafla 11
Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III

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

^ametotrexat

^b95% öryggisbil fyrir mismun á breytingum í skori fyrir metotrexat og adalimumab.

^cÁ grundvelli raðgreiningar.

^dÞrengingarskor 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 12).

Tafla 12
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 ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
Heildar sharp skor	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Úrátustig	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN skor	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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, adalimumab eitt og sér og adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, tilgreint í sömu röð.

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

Lífsgæði og starfsvirkni

Heilsutengd lífsgæði og starfsvirkni voru metin á fyrirfram skilgreinda fyrsta endapunkti RA rannsóknar III, í viku 52, með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-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 lífsþróttarskoti (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 þátttakendunum 250 sem luku opnu framhaldsrannsókninni hélst bætt starfsvirkni út meðferðarárin 10.

Skellusóri hjá börnum

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

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

Tafla 13: Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

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

Sjúklingar sem náðu PASI 75 svörun og PGA ekkert eða í lágmarki voru teknir af meðferð í allt að 36 vikur og fylgst var með hvort sjúkdómurinn versnaði (þ.e. versnun um a.m.k. 2 PGA stig). Sjúklingar fengu síðan aftur meðferð með adalimumabi 0,8 mg/kg aðra hverja viku í 16 vikur til

viðbótar og svörun sem kom fram við endurmeðferð var svipuð og var á fyrra tvíblindu tímabilinu: PASI 75 svörun var 78,9% (15 af 19 þátttakendum) og PGA ekkert eða í lágmarki var 52,6% (10 af 19 þátttakendum).

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

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 ≥ 12 eða ≥ 10) sem komu til greina fyrir almenna meðferð eða ljósameðferð. 73% sjúklinga sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumabs var einnig rannsakað í slembaðri tvíblindri rannsókn (sórarannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/ eða fótum.

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

Í sórarannsókn II (CHAMPION) 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 ≥ 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 14 og 15).

Tafla 14
Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur

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

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

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

Tafla 15
Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N=53 n (%)	Metotrexat N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: ekkt/lágmarki	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$ adalimumab samanborið við lyfleysu ^b $p < 0,001$ adalimumab samanborið við metotrexat ^c $p < 0,01$ adalimumab samanborið við lyfleysu ^d $p < 0,05$ adalimumab samanborið við metotrexat			

Í sórarannsókn I kom fram „missir fullnægjandi svörunar“ hjá 28% sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun og var að nýju skipt með slembivali yfir í lyfleysu í viku 33 en þetta hlutfall var 5% hjá þeim sem héldu áfram að nota adalimumab, $p < 0,001$ (PASI skor eftir viku 33 og í eða fyrir viku 52 sem leiddi til < 50 PASI svörunar samanborið við upphafsgildi og að minsta 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) „ekkt“ eða „lágmark“ eftir 16 vikur, án tillits til hvort þeir höfðu fengið bakslag á meðan meðferð var hætt (69,1% [123/178] fyrir sjúklinga sem fengu bakslag og 88,8% [95/107] fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið bakslag). Svipað öryggi var við endurmeðferð eins og áður en meðferð var hætt.

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

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

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun 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 fullorðnum 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 16). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA $\geq$ 10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og $\geq$ 5%) (40% sjúklinga).

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

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

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

Crohns sjúkdómur hjá 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 $\geq$ 40 kg) hjá 192 sjúklingum á aldrinum 6-17 ára (báðum meðtöldum) með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm með gildi > 30 samkvæmt Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). Skilyrði fyrir þátttöku var að hefðbundin meðferð við Crohns sjúkdómi hafði brugðist (m.a. meðferð með barksterum og/eða ónæmistemprandi meðferð). Einnig voru sjúklingar gjaldgengir sem voru hættir að svara eða þoldu ekki meðferð með infliximabi.

Allir sjúklingar fengu opna upphafsmeðferð með skammti byggðum á líkamsþyngd: 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2 fyrir sjúklinga $\geq$ 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 17.

Tafla 17

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

Verkun

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

Hlutfall klíníks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 18. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemperandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 19.

Tafla 18 CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038
* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.			

Tafla 19 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða notkun ónæmistemperandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku	P gildi ¹
Notkun barkstera hætt	N= 33	N=38	
Vika 26	84,8%	65,8%	0,066
Vika 52	69,7%	60,5%	0,420
Notkun ónæmistemperandi lyfja hætt²	N=60	N=57	
Vika 52	30,0%	29,8%	0,983
Sjúkdómshlé með tilliti til fistla³	N=15	N=21	
Vika 26	46,7%	38,1%	0,608
Vika 52,	40,0%	23,8%	0,303

¹ p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.

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

³ skilgreint sem lokun allra fistla sem láku við upphafsgildi, í a.m.k. 2 komur til lækis 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.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

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

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

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 (open label). Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað þannig að þeir fengu 40 mg aðra hverja viku, 40 mg vikulega eða lyfleysu, í samtals 56 vikur. Sjúklingum sem sýndu klíníska svörun (CDAI minnkun um ≥ 70) í viku 4 var lagskipt og sérstök greining var gerð vegna þeirra, aðskilin frá greiningu vegna þeirra sem ekki sýndu klíníska svörun í viku 4. Eftir viku 8 var heimilt að minnka skammt barkstera.

Hlutfall þeirra sem náðu sjúkdómshléi og hlutfall svörunar í CD rannsókn I og CD rannsókn II koma fram í töflu 20.

Tafla 20
Hvenær klínískt sjúkdómshlé náðist og svörun
(Hlutfall sjúklinga)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Í viku 4 í CD rannsókn III sýndu 58% sjúklinganna (499/854) klíniska svörun og lagt var mat á þá í grunngreiningunni. Af þeim sem sýndu klíniska svörun í viku 4 höfðu 48% áður fengið aðra meðferð með TNF-blokka. Hlutföll viðhalds sjúkdómshlés og svörunar koma fram í töflu 21. 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 21
Hve lengi klínískt sjúkdómshlé stóð og svörun
(Hlutfall sjúklinga)

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

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

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

^a Af þeim sem notuð barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

Lífsgæði

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

var einnig til staðar í viku 26 og viku 56 í CD rannsókn III, hjá þeim sem fengu adalimumab, samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

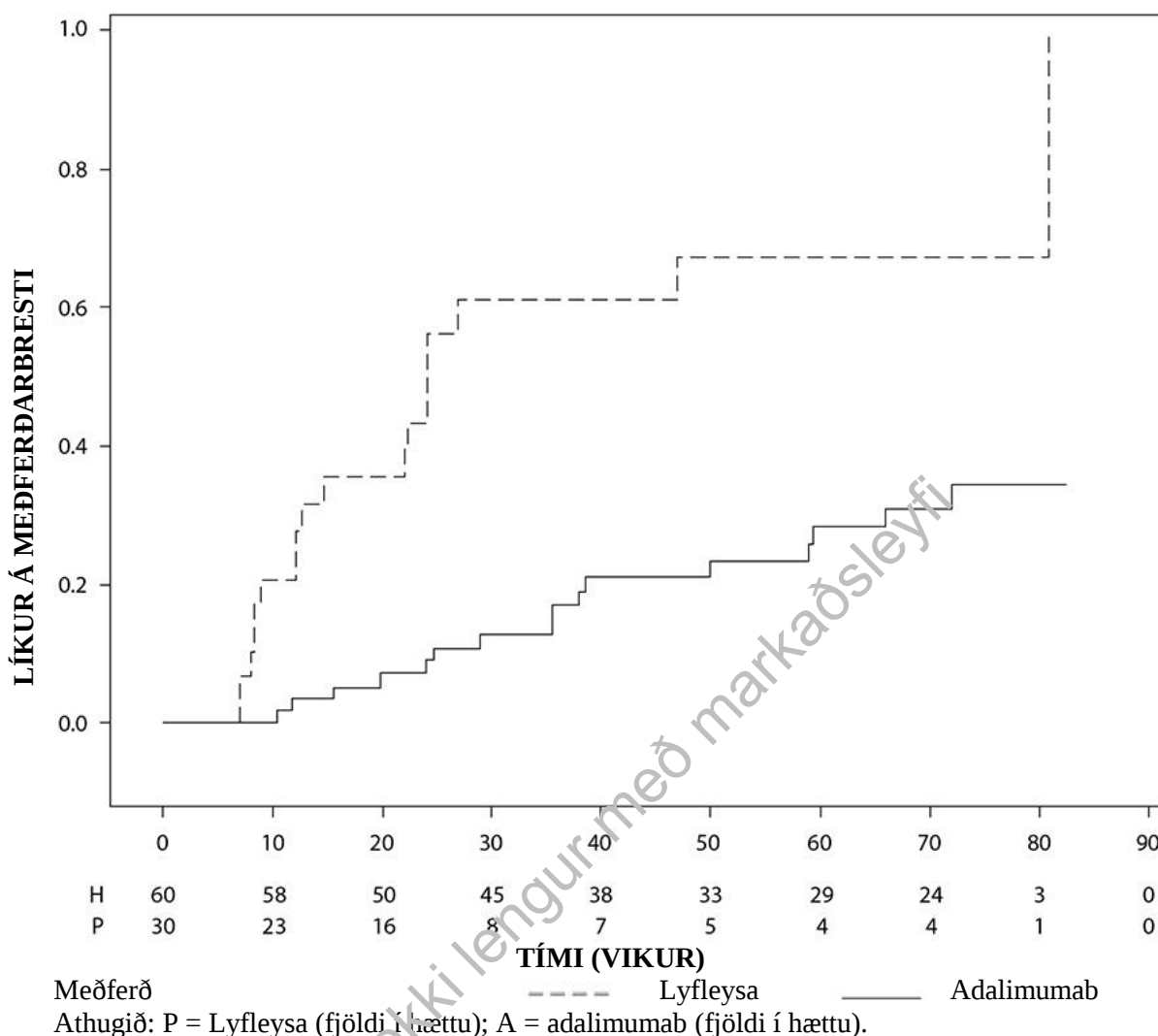
Öryggi og verkun adalimumabs var metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar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

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

Klínísk svörun

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

Mynd 1: Kaplan-Meier gröf með samantekt á tíma fram að meðferðarbresti í rannsókni á æðahjúpsbólgu hjá börnum



Æðahjúpsbólga hjá fullorðnum

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 lífræðilegt 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

bólugskemmdir í sjónuæðum, frumustigun í fremra augnhólfi, stigun móðu á glerhlaupi og bestu leiðréttu sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 22). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá mynd 2).

Tafla 22
Tími til meðferðarbrests í rannsóknum UV I og UV II

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

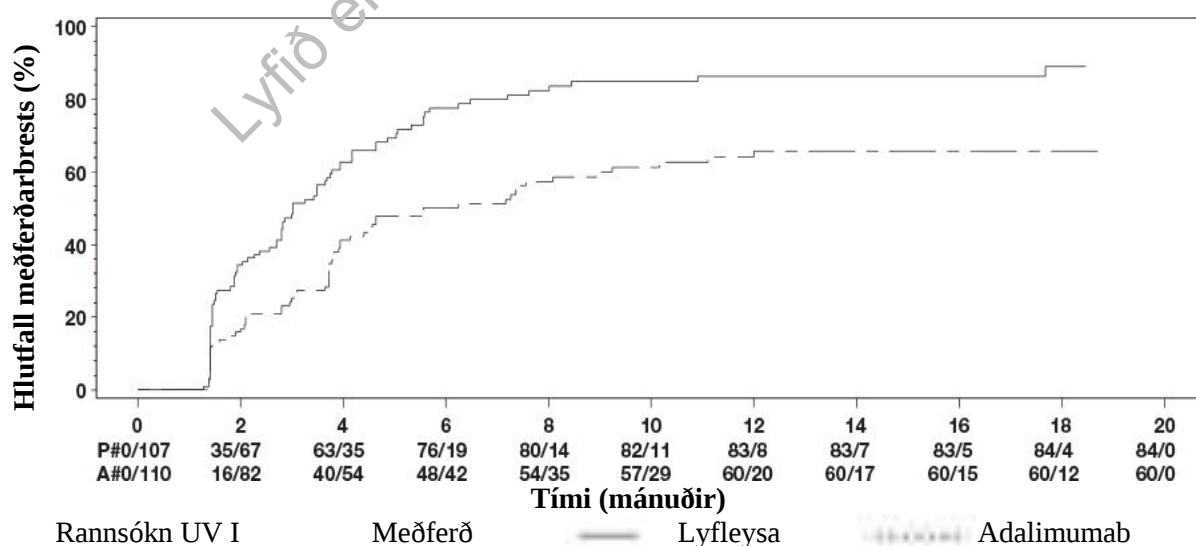
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra astæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

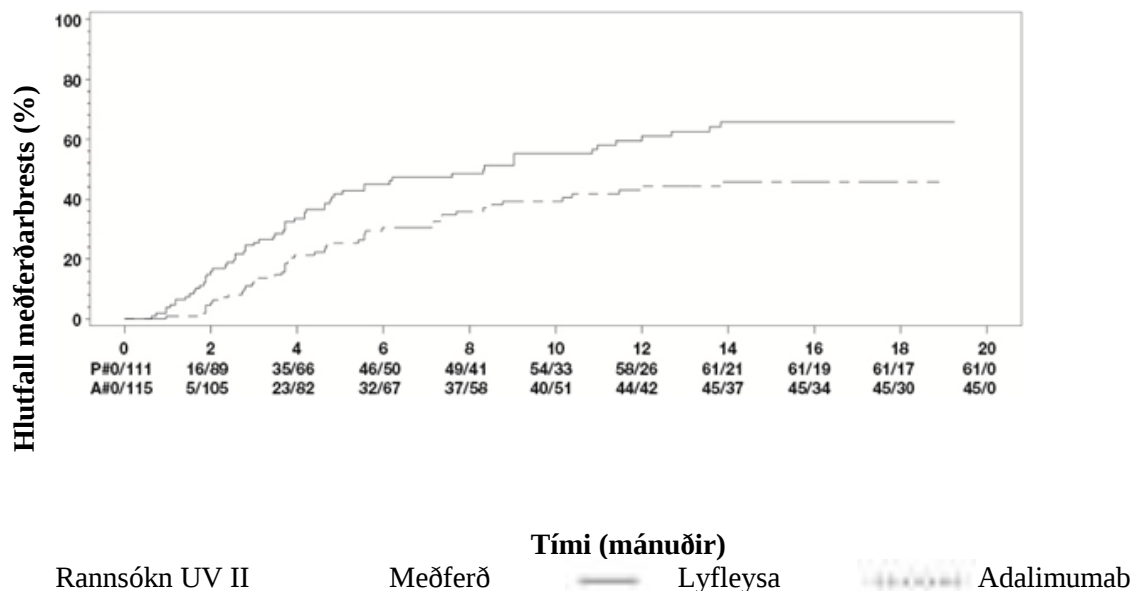
^d Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

^e Tvíhliða *p* gildi úr log rank prófi.

^f NE = ekki metanlegt. Færri en helmingur sjúklinga í hættu fengu tilvik.

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





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

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

Af þeim 417 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum án samanburðar, UV I og UV II voru 46 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. fengu fylgikvilla í tengslum við sjónukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 371 sem eftir voru, náðu 276 matshæfir sjúklingar 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) 222 (80,4%) 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 184 (66,7%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur <5 stöfnum) hjá 88,4% augna í viku 78. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni fyrir viku 78, hættu 11% vegna aukaverkana og 5% vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

Lífsgæði

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

Ónæmingargeta

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

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

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

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

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

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

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

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

Útsetning fyrir adalimumabi við æðahjúpsbólga hjá börnum var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og herni 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 fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband milli útsetningar og svörunar milli plasmáþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmáþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

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

Fullorðnir

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

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

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

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

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

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

Brotthvarf

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

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs/þroska fósturs nokkrum vikum fyrir og eftir fæðingu (perinatal), sem gerð var á cynomologous öpum í skömmtunum 0, 30 og 100 mg/kg

(9-17 apar/hóp), komu ekki fram neinar vísbendingar um fósturskemmdir af völdum adalimumabs. Hvorki rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum né venjulegt mat á frjósemi og eiturverkunum eftir fæðingu hafa verið gerðar fyrir adalimumab vegna skorts á heppilegu líkani fyrir mótefni sem hafa takmarkaða víxlvirkni við TNF nagdýra og vegna myndunar hlutleysandi mótefna í nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat
Mannítól
Natríumklóríð
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 14 sólarhringa samfleytt. Hettuglasið verður að verja gegn ljósi og því fargað sé það ekki notað innan 14 sólarhringa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum í einnota hettuglasi
0,8 ml stungulyf, lausn í hettuglasi (gler af tegund I) með gúmmítappa (tilbúið gúmmí) og með brjótanlegu álinnsigli.
Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas, 1 sæfða nál, 1 millistykki fyrir hettuglas og 2 sprittþurrkur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1357/001

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

2. apríl 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austurríki

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Ítalía

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 lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áminningarkortin (fyrir fullorðna og börn) innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- sýkingar, þ.m.t. berkla
- krabbamein
- taugakerfiskvilla
- bólusetningar

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUK III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríum tvíhýdrogenfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, mannítól, natríumklóríð, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
2 áfylltar sprautur
2 sprittþurrkur
6 áfylltar sprautur
6 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð
Einungis til notkunar í eitt skipti

Opnið hér

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá upplýsingar í fylgiseðli um önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1357/004

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Kromeya 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

SPRAUTA/MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kromeýa 40 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNÆÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríum tvíhýdrogenfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, mannítól, natríumklóríð, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð og vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
2 áfylltir lyfjapennar
2 sprittþurrkur
6 áfylltir lyfjapennar
6 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð

Einungis til notkunar í eitt skipti

Opnið hér

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Sjá upplýsingar í fylgiseðli um önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Kromeya 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

LYFJAPENNI MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kromeya 40 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt 0,8 ml hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríum tvíhýdrogenfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, mannítól, natríumklóríð, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð og vatni fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas

1 sæfð sprauta til inndælingar

1 sæfð nál

1 millistykki fyrir hettuglas

2 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð

Hver hlutur er einungis til notkunar í eitt skipti

Opnið hér

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1357/001

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kromea 40 mg/0,8 ml stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,8 ml

6. ANNÆÐ

Einungis til notkunar í eitt skipti

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu Adalimumab

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

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Kromeya og á meðan meðferð með Kromeya stendur. Hafðu áminningarkortið með þér meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) með Kromeya.
- 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 Kromeya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kromeya
3. Hvernig nota á Kromeya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kromeya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Kromeya og við hverju það er notað

Kromeya inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Kromeya er til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- iktsýki
- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- festumeinstengdri liðagigt
- hryggikt
- áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- sóraliðabólgu
- sóra
- Crohns sjúkdómi
- sáraristilbólgu
- æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Kromeya, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , blokkar Kromeya verkun þess og dregur úr bólgu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Kromeya er notað til meðferðar á iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat, ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega iktsýki. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður þér gefið Kromeya við iktsýki.

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

Kromeya getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Venjulega er Kromeya notað með metotrexati. Ef lækinn telur að metotrexat eigi ekki við má gefa Kromeya eitt og sér.

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem vanalega koma fyrst fram í barnæsku.

Kromeya er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölíðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum frá 2 til 17 ára aldri. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður sjúklingum gefið Kromeya við sjálfvakinni fjölíðagigt 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.

Kromeya er notað til meðferðar á þessum sjúkdómum hjá fullorðnum. Ef þú ert með hryggigt eða áslægan hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu færðu fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður þér gefið Kromeya til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Kromeya er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Kromeya getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika.

Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgutengdur húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að sóri orsakist af vandamálum í ónæmiskerfi líkamans sem leiðir til fjölgunar í myndun húðfrumna.

Kromeya er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Kromeya er einnig notað til meðferðar við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum.

Kromea er notað til meðferðar á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á 6 til 12 ára aldri. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Kromea til að draga úr einkennum Crohns sjúkdóms.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í meltingarfærum.

Kromea er notað til meðferðar á sáraristilbólgu hjá fullorðnum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þau lyf verka ekki nægjanlega, verður þér gefið Kromea 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. Bólga leiðir til skerðingar á sjón og/eða fljóttandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Kromea dregur úr þessum bólgu.

Kromea 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

2. Áður en byrjað er að nota Kromea

Ekki má nota Kromea

- ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, berklar meðtaldir, sýklasótt (blóðeitrun) eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast skertu ónæmiskerfi). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú ert með einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- 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 Kromea er notað.

Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú ert með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngsl fyrir brjósti, önghljóð, sundl, bólgu eða útbrot skaltu hætta að nota Kromea og hafa tafarlaust samband við læknum vegna þess að í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Kromeya hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Kromeya stendur. Þessi hættu getur verið aukin ef þú ert með skerta lungnastarfsemi. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða vegna annarra sjaldgæfra sýkla og sýklasótt (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Kromeya í einhvern tíma.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Kromeya hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkortið. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla. Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

Ferðalög/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur búið á eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar, til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

Lifrabólga 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 fá HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Kromeya. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Kromeya. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerðir eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdóm sem hefur áhrif á taugaslíður, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fáið eða

haldir áfram að fá Kromeya. 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 sem innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómasvaldandi bakteríur eða veirur geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Kromeya. Ráðfærðu þig við læknum áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því, ef hægt er, að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Kromeya er hafin. Ef þú hefur fengið Kromeya á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Kromeya á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðing eða fölv

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF-blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu að fá eitlkrabbamein og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn). Vera má að hættan á því að fá eitlkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Kromeya. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitlæxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Lítið læknum vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Kromeya.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitlkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (LLT) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við læknum um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.
- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Kromeya leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við læknum ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Börn og unglingar

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búíð að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Kromeya.
- Kromeya má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölíðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfyllta sprautu eða 40 mg áfylltan lyfjapenna ef aðrir skammtar en 40 mg eru ráðlagðir.

Notkun annarra lyfja samhliða Kromeya

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

Nota má Kromeya ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki má nota Kromeya ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samsetning adalimumabs sem og annarra TNF-blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð á grundvelli aukinnar hættu á sýkingum, alvarlegar sýkingar meðtaldar og vegna annarra hugsanlegra lyfjafræðilegra milliverkana. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Mælt er með því að forðast þungun og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Kromeya stendur og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Kromeya. Ef þú verður þunguð skaltu tala við lækinn.

Kromeya 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 Kromeya meðan á brjóstagið stendur.

Ef þú færð Kromeya á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Kromeya á meðgöngu áður en barninu verður gefið bóluefni af einhverju tagi (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann um bólusetningar).

Akstur og notkun véla

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

Kromeya inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, það er að segja er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kromeya

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.

Kromeya er gefið með inndælingu undir húð. Sjúklingar sem þurfa minni skammt en 40 mg skulu nota Kromeya 40 mg í hettuglasi.

Ráðlagðir skammtar af Kromeya fyrir hverja samþykktu ábendingu eru sýndir í töflunni hér fyrir neðan.

Iktsýki, sóraliðbólga, hryggíkt eða áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggíkt samkvæmt myndgreiningu		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er haldið áfram að nota metotrexat á meðan Kromeya er notað. Ef læknirinn ákveður að öviðeigandi sé að nota metotrexat má gefa Kromeya eitt og sér. Ef þú ert með iktsýki og ert ekki að nota metotrexat ásamt Kromeya meðferðinni getur læknirinn ákveðið að gefa Kromeya 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Sjálfvakinn fjölíðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem vega 30 kg eða meira	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega 10 kg til minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Festumeinstengd liðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 30 kg eða meira	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem vega 15 kg til minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í

	aðra hverja viku og byrjað einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú skalt halda áfram Kromeya inndælingum eins lengi og læknirinn hefur sagt þér.	hverri viku eða í 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum frá 4 til 17 ára sem vega 30 kg eða meira	Upphafsskammtur er 40 mg sem fylgt er eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar á aldrinum 4 ára til 17 ára sem vega 15 kg til minna en 30 kg	Upphafsskammtur er 20 mg sem fylgt er eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Crohns sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tve daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða í 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Upphafsskammtur er 40 mg sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg skammti (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 20 mg í hverri viku.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Upphafsskammtur er 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar á	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn

	sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar á sama degi) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða í 80 mg aðra hverja viku.
--	---	---

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg aðra hverja viku og byrjað einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú skalt halda áfram Kromeya inndælingum eins lengi og lækinn hefur sagt þér.	Halda má áfram gjöf barkstera eða annarra lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið á meðan á meðferð með Kromeya stendur. Einnig má gefa Kromeya eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem gefa má einni viku áður en gjöf á venjulegum skammti hefst. Ráðlagt er að nota Kromeya í samsetningu með metotrexati.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega að minnsta kosti 30 kg	40 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem gefa má einni viku áður en gjöf á venjulegum skammti hefst. Ráðlagt er að nota Kromeya í samsetningu með metotrexati.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Kromeya er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Kromeya skuli háttað eru í kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Kromeya oftar en þér hefur verið sagt skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt en þú þarft. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Kromeya

Ef þú gleymir að sprauta þig skaltu sprauta þig með skammti af Kromeya 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 Kromeya

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Kromeya. 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 síðar eftir síðustu meðferð með Kromea.

Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum ofnæmis eða hjartabilunar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- 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 eða hósti
- einkenni taugavandamála svo sem náladofi, dofi, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
- einkenni húðkrabbameins, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem græi ekki
- teikn eða einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölví.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennili, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- vöðvaverkir.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og Inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni þrýstings á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir

- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um að umhverfið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (fastur þroti með storknuðu blóði)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos;
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (uppsöfnun vökva í líkamanum sem veldur þröta á viðkomandi svæði)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- óvenjulegar sýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar) sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein, meðtalið eitlakrabbamein og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (yfirléitt sem kvilli sem kallast sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- tvísýni
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar

- fitulifur (uppsöfnun fitu í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (ónæmisröskun, þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, kvilli 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 sýkingar
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og útbrotum með blöðrum)
- bjúgur í andliti (proti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með klæða).

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

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarendím.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydógenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kromeya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsla:

Þegar þörf er á (til dæmis á ferðalögum) má geyma eina Kromeya áfyllta sprautu við stofuhita (allt að 25°C) í 14 daga tímabil að hámarki – tryggið að það sé varið gegn ljósi.

Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli til að geyma við stofuhita **verður að nota það innan 14 daga eða farga því**, jafnvel þó að því sé síðar komið fyrir í kæli.

Þú skalt skrá hjá þér dagsetninguna þegar sprautan er fyrst tekin úr kæli og dagsetninguna þegar þarf að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frænnislagnir 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

Kromeya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 40 mg adalimumab í 0,8 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, mannítól, natríumklóríð, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Kromeya og pakkningastærðir

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð 0,8 ml tær litlaus lausn með 40 mg af adalimumabi.

Kromeya áfyllt sprautu kemur í glersprautu með nálarhlíf og fingurgripum. Hver pakkning inniheldur 2 eða 6 áfylltar sprautur og 2 eða 6 sprittþurrkur.

Kromeya er fáanlegt í hettuglasi, í áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

Framleiðandi

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austurríki

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ítalía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

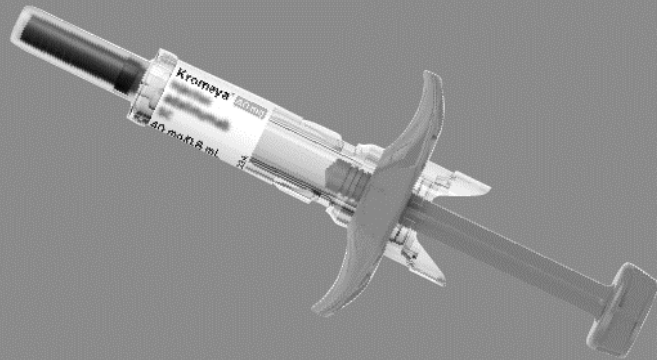
7. Notkunarleiðbeiningar

Verið viss um að lesa, skilja og fylgja þessum Notkunarleiðbeiningum um inndælingu Kromeya. Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal sýna þér hvernig á að undirbúa og dæla inn Kromeya á réttan hátt með áfylltu sprautunni áður en hún er notuð í fyrsta skiptið. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann ef þú ert ekki viss.

7. Notkunarleiðbeiningar

Kromeya[®]

Einnota áfyllt sprauta
(adalimumab) til
inndælingar undir húð
40mg



Athugið : myndir eru aðeins til myndskreytingar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega áður en Kromeya áfyllta sprautan er notuð.

Mikilvægar upplýsingar

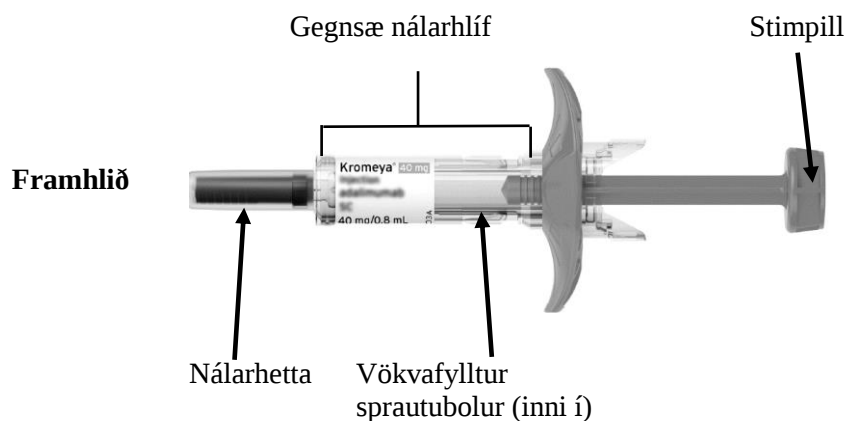
- Aðeins má nota Kromeya áfylltu sprautuna ef lækurinn, lyfjakrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur þjálfað þig í því hvernig áfyllta sprautan er notuð rétt.
 - Kromeya er áfyllt sprauta sem er einungis til notkunar í eitt skipti.
 - Kromeya áfyllta sprautan er með gegnsærri nálarhlíf sem hylur nálina eftir að inndælingu er lokið.
 - Börn yngri en 12 ára mega ekki sprauta sig sjálf og inndælingin verður að vera gerð af fullorðnum aðila sem hefur fengið til þess þjálfun.
 - Geymið Kromeya áfylltu sprautuna og förgunarílát fyrir oddhvassa hluti þar sem börn hvorki ná til né sjá.
 - Ekki hrista. Það getur skemmt áfylltu sprautuna og lyfið.
 - Ekki nota Kromeya áfylltu sprautuna ef vökvinn er skýjaður eða mislitaður eða ef agnir eða flögur eru sjáanlegar. Vökvinn á að vera tær og litlaus.
 - Ekki reyna að virkja gegnsæju nálarhlífina fyrir inndælingu.
 - Ekki stinga fingri þín í opið á gegnsæju nálarhlífinni.
 - Ekki nota Kromeya áfyllta sprautu sem hefur frosið eða verið skilin eftir í beinu sólarljósi.
 - Ekki nota Kromeya áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið eða kramist þar sem áfyllta sprautan getur hafa brotnað, jafnvel þó að þú getir ekki séð brotið.
- Notið nýja áfyllta sprautu í staðinn

Upplýsingar um geymsluskilyrði

- Geymið áfylltu sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Geymið áfylltu sprautuna í kæli við 2°C til 8°C.
- Ef þörf er á, til dæmis á ferðalögum, má geyma eina áfyllta sprautu við stofuhita í allt að 14 daga.

Kynntu þér Kromeya áfylltu sprautuna

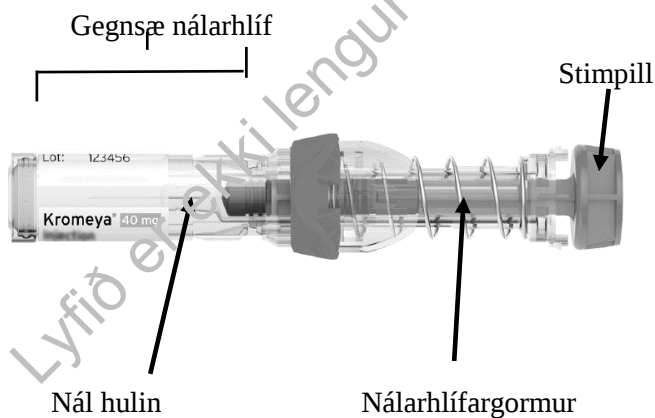
Fyrir notkun



Bakhlið



Eftir notkun



Skref 1 Undirbúið inndælinguna

Hver askja með Kromeya áfylltri sprautu inniheldur tvær eða sex sprautur.

1.1 Undirbúðu hreinan, sléttan flöt, til dæmis borð eða vinnuborð á stað með góðri lýsingu.

1.2 Þú þarft einnig (mynd A):

- sprittþurrku (fylgir með í öskjunni)
- bómullarhnoðra eða grisju og
- förgunarílát fyrir oddhvassa hluti.

Opnaðu förgunarílátið fyrir oddhvassa hluti svo að það sé tilbúið til notkunar.

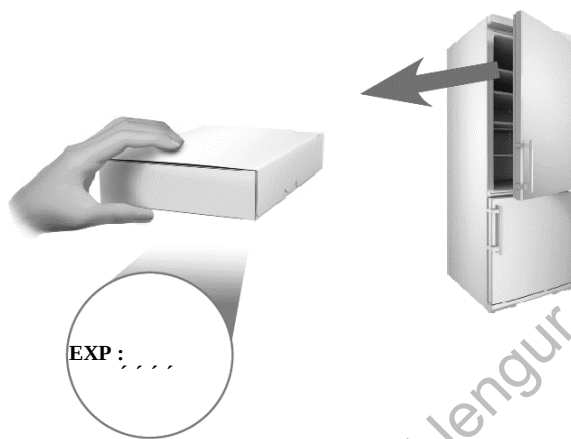


Mynd A

1.3 Taktu öskjuna úr kæli (mynd B).

1.4 Athugaðu fyrningardagsetninguna á hlið öskjunnar (mynd B).

Viðvörðun: Ekki nota ef fyrningardagsetningin er liðin.



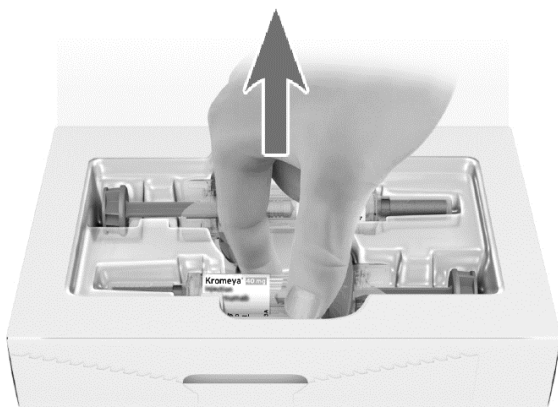
Mynd B

1.5 **Varúð:** Ekki taka sprautuna úr öskjunni með því að taka um stimpilinn eða nálarhettuna. Það getur skemmt sprautuna eða virkjað gegnsæju nálarhlífina.

Taktu sprautu úr upprunalegu öskjunni:

- taktu með tveimur fingrum um miðjuna á gegnsæju nálarhlífinni
- dragðu sprautuna beint upp og úr pakkningunni (mynd C).

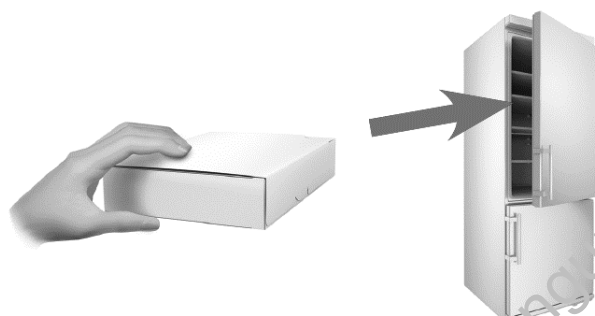
Settu hana á hreint, slétt yfirborð.



Mynd C

1.6 Settu hina sprautuna (sprauturnar) sem eftir er(u) aftur í kæli í upprunalegu pakningunni (mynd D).

Sjá kaflann Upplýsingar um geymsluskilyrði um hvernig geyma skal ónotaðar sprautur.



Mynd D

1.7 Láttu sprautuna vera við stofuhita í 30 mínútur til að leyfa lyfinu að volgna.

Inndæling á köldu lyfi getur verið sársaukafull (mynd E).



Mynd E

Viðvörðun: Ekki hita sprautuna með neinum öðrum hætti, svo sem í örbylgjuofni, heitu vatni eða í beinu sólarljósi.

Viðvörðun: Ekki fjarlægja nálarhettuna á meðan sprautan nær stofuhita.

Skref 2

Þvoið hendurnar

2.1 Þvoðu hendur vel með sápu og vatni (mynd F) og þurrkaðu vel.

Viðvörðun: Notkun hanska kemur ekki í staðinn fyrir handþvott.



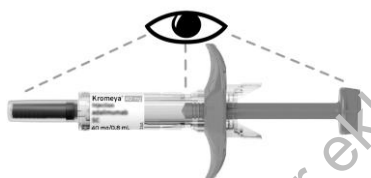
Mynd F

Skref 3

Skoðið áfylltu sprautuna

3.1 Skoðaðu sprautuna til að ganga úr skugga um að:

- Sprautan, gegnsæja nálarhlífin og nálarhettan sé ekki sprungin eða skemmd (mynd G).



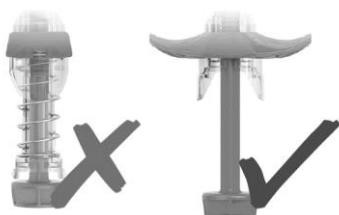
Mynd G

- Nálarhettan sé tryggilega föst á (mynd H).



Mynd H

- Gormurinn á nálarhlífinni sé í læstri stöðu (mynd I).



Mynd I

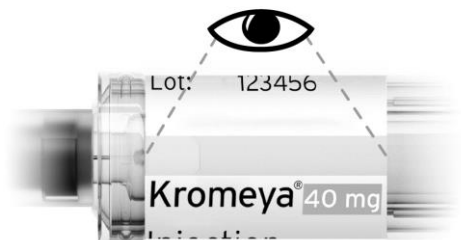
Viðvörðun: Ekki nota sprautuna ef einhver merki eru um skemmdir.

Ef skemmdir eru skal farga sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti og hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.

3.2 Skoðaðu vökvann til að ganga úr skugga um að:

- Vökvinn sé tær, litlaus og laus við agnir (mynd J).

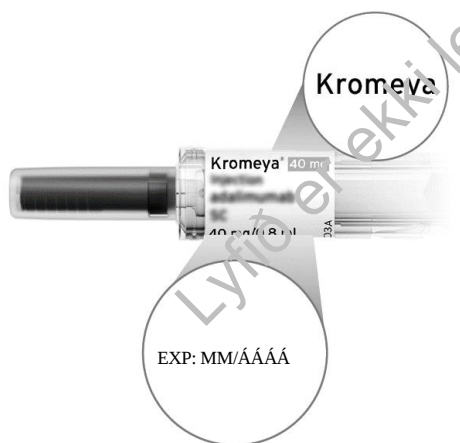
Viðvörðun: Ekki nota sprautuna ef vökvinn inniheldur agnir, er skýjaður eða mislitaður eða ef flögur eru í honum.



Mynd J

3.3 Skoðaðu merkimiðann til að ganga úr skugga um að:

- Heitið á sprautunnar sé Kromea (mynd K).
- Fyrningardagsetningin á sprautunni sé ekki liðin (mynd K).



Mynd K

Viðvörðun: Ekki nota sprautuna ef:

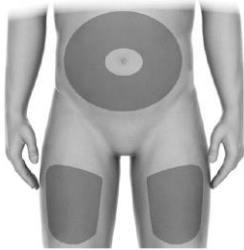
- Heitið á sprautunni er ekki Kromea.
- Fyrningardagsetningin á sprautunni er liðin.

Ef svo er skaltu farga sprautunni í ílát fyrir oddhvassa hluti og hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.

Skref 4 Veljið stungustaðinn

4.1 Veldu stungustað (mynd L) sem er:

- Ofanvert á lærum.
- Á kvið (sprautaðu að minnsta kosti 5 cm frá naflanum).



Mynd L

4.2 Veldu annan stað (að minnsta kosti 2,5 cm frá síðasta stungustað) í hvert skipti til að draga úr roða, ertingu eða öðrum húðvandamálum.

Viðvörðun: Ekki sprauta í svæði sem eru sár (viðkvæm), marir, rauð, hörð, með örum eða með húðsliti.

Viðvörðun: Ef þú ert með sóra skaltu **ekki** sprauta í nein svæði með sárum eða sem eru rauð, þykk, upphleypt eða með flagnandi flekkjum.

Skref 5 Hreinsið stungustaðinn

5.1 Þurrkið húðina á stungustaðnum með sprittþurrku til að hreinsa hana (mynd M)

Viðvörðun: Ekki blása á eða snerta stungustaðinn eftir hreinsun.



Mynd M

Skref 6

Gefið inndælinguna

6.1 Fjarlægðu nálarhettuna

- Haltu alltaf um gegnsæju nálarhlífina á sprautunni.
- Haltu á sprautunni og láttu hana vísa upp og dragðu nálarhettuna beint af (mynd N).



Mynd N

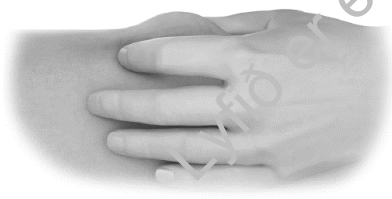
Dú gætir séð dropa af vökva á nálaroddinum.

- Fargaðu nálarhettunni.

Viðvörðun: Ekki snerta nálina.

6.2 Klemmdu húðina saman

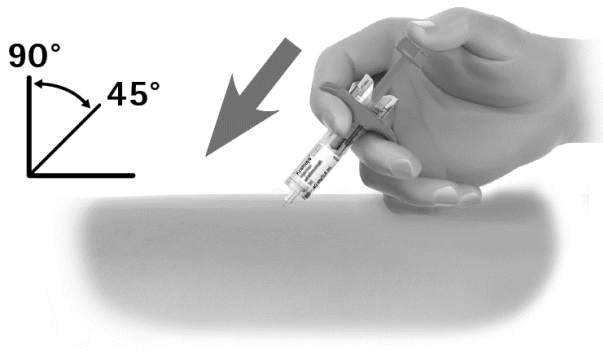
- Haltu á sprautunni eins og blýanti.
- Klemmdu húðina með hinni hendi varlega (án þess að kreista) til að forðast að sprauta í vöðva (mynd O).



Mynd O

6.3 Stingdu nálinni í húðina

- Með snöggri, stuttri hreyfingu skaltu þrýsta nálinni alla leið inn í húðina og mynda horn á milli 45° og 90° (mynd P).



Mynd P

- Þegar nálinni hefur verið stungið í húðina skaltu sleppa húðinni sem var klemmd.

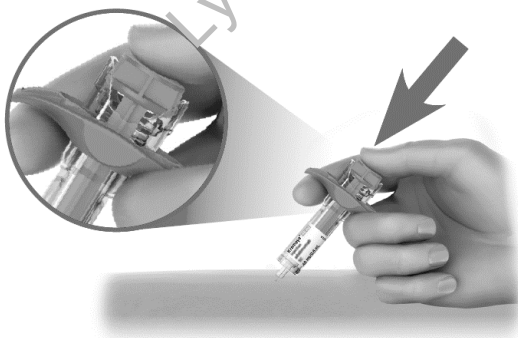
6.4 Inndæling

- Notaðu þumalinn til að þrýsta stimplinum varlega alla leið niður (mynd Q).



Mynd Q

- Þrýstu vel á stimplinn til að tryggja að fullur skammtur hafi verið gefinn (mynd R).
- Haltu þétt um sprautuna án þess að hreyfa hana, haldið sama horni við húðina (mynd R).

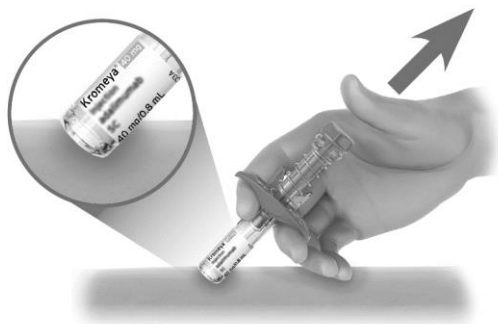


Mynd R

Ekki fjarlægja nálina úr húðinni þegar stimplinum hefur verið þrýst alla leið.

Lyftu þumalfingrinum hægt upp.

Þá nær nálin að færast upp og inn í gegnsæju nálarhlífina sem hylur alla nálina (mynd S).



Mynd S

Viðvörðun: Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing ef:

- Þú sprautaðir ekki fullum skammti, eða
- Gegnsæja nálarhlífir virkjast ekki eftir inndælingu.

Viðvörðun: Ekki endurnota sprautuna ef inndæling varð aðeins að hluta til.

Ekki reyna að setja nálarhettuna aftur á þar sem það getur valdið slysastungu.

6.5 Ef blóð eða vökvi er á húðinni skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grísi varlega á stungustaðinn (mynd T).



Mynd T

Skref 7

Fargið áfylltu sprautunni

7.1 Fargaðu notuðu sprautunni strax eftir notkun í ílát fyrir oddhvassa hluti (mynd U).



Mynd U

Viðvörðun: Geymdu ílátið fyrir oddhvassa hluti þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Viðvörðun: Ekki farga sprautunni með heimilissorpi.

Ef förgunarílát fyrir oddhvassa hluti er ekki við höndina getur þú notað ílát sem ætlað er til heimilisnota sem er:

- Gert úr sterku plasti,
- Hægt er að loka þétt með stunguheldu loki sem hindrar oddhvassa hluti í að stingast út,
- Stendur upp á endann og er stöðugt við notkun,
- Lekur ekki og er
- Vandlega merkt að ílátið innihaldi hættulegan úrgang.

7.2 Þegar ílátið fyrir oddhvassa hluti er nánast fullt þarft þú að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um rétta förgun á ílátum fyrir oddhvassa hluti.

Ekki endurnýta förgunarílát fyrir oddhvassa hluti.

Skref 8

Skráið inndælinguna

8.1 Til að hjálpa þér að muna hvenær og á hvaða stungustað næsta inndæling á að vera, skaltu halda skrá yfir dagsetningar og stungustaði inndælinganna (mynd V).



Mynd V

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna Adalimumab

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

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Kromeya og á meðan meðferð með Kromeya stendur. Hafðu áminningarkortið með þér meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) með Kromeya.
- 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 Kromeya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kromeya
3. Hvernig nota á Kromeya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kromeya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Kromeya og við hverju það er notað

Kromeya inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Kromeya er til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- iktsýki
- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- festumeinstengdri liðagigt
- hryggikt
- áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- sóraliðabólgu
- sóra
- Crohns sjúkdómi
- sáraristilbólgu
- æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Kromeya, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , blokkar Kromeya verkun þess og dregur úr bólgu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Kromeya er notað til meðferðar á iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat, ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega iktsýki. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður þér gefið Kromeya við iktsýki.

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

Kromeya getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Venjulega er Kromeya notað með metotrexati. Ef lækinn telur að metotrexat eigi ekki við má gefa Kromeya eitt og sér.

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem vanalega koma fyrst fram í barnæsku.

Kromeya er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og unglingum á aldrinum frá 2 til 17 ára aldri. Vera kann að sjúklingum verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður sjúklingum gefið Kromeya 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.

Kromeya er notað til meðferðar á þessum sjúkdómum hjá fullorðnum. Ef þú ert með hryggigt eða áslægan hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu færðu fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður þér gefið Kromeya til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Kromeya er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Kromeya getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika.

Skellusóri hjá fullorðnum og börnum

Skellusóri er bólgutengdur húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að sóri orsakist af vandamálum í ónæmiskerfi líkamans sem leiðir til fjölgunar í myndun húðfrumna.

Kromeya er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum. Kromeya er einnig notað til meðferðar við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum og börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum.

Kromeya er notað til meðferðar á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og börnum á 6 til 12 ára aldri. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Kromeya til að draga úr einkennum Crohns sjúkdóms.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í meltingarfærum.

Kromeya er notað til meðferðar á sáraristilbólgu hjá fullorðnum. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þau lyf verka ekki nægjanlega, verður þér gefið Kromeya til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar hjá fullorðnum og börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Bólgan leiðir til skerðingar á sjón og/eða fljóttandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Kromeya dregur úr þessum bólgum.

Kromeya 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

2. Áður en byrjað er að nota Kromeya

Ekki má nota Kromeya

- ef þú ert með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega sýkingu, berklar meðtaldir, sýklasótt (blóðeitrun) eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast skertu ónæmiskerfi). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú ert með einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- 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 Kromeya er notað.

Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú ert með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngsl fyrir brjósti, önghljóð, sundl, bólgu eða útbrot skaltu hætta að nota Kromeya og hafa tafarlaust samband við læknum vegna þess að í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Kromeya hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Kromeya stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert skerta lungnastarfsemi. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða vegna annarra sjaldgæfra sýkla og sýklasótt (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Kromeya í einhvern tíma.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Kromeya hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarkortið. Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla. Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við læknum.

Ferðalög/endurteknar sýkingar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur búið á eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar, til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

Lifrabólga 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 fá HBV. Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Eldri en 65 ára

- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar á meðan þú ert að nota Kromeya. Þú og læknirinn þinn skuluð veita einkennum um sýkingu sérstaka athygli á meðan þú ert á meðferð með Kromeya. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerðir eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdóm sem hefur áhrif á taugaslíður, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að þú fáið eða haldir áfram að fá Kromeya. 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 sem innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómasvaldandi bakteríur eða veirur geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Kromeya. Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni. Mælt er með því, ef hægt er, að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Kromeya er hafin. Ef þú hefur fengið Kromeya á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Kromeya á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðing eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF-blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu að fá eitilkrabbamein og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmergin). Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Kromeya. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækinn vita ef azathioprin eða mercaptopurin er notað samhliða Kromeya.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (LLT) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.
- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Kromeya 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

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búíð að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Kromeya.

- Kromeya má ekki gefa börnum yngri en 2 ára með sjálfvakta fjölíðagigt.
- Ekki nota 40 mg áfyllta sprautu eða 40 mg áfylltan lyfjapenna ef aðrir skammtar en 40 mg eru ráðlagðir.

Notkun annarra lyfja samhliða Kromeya

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

Nota má Kromeya ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Ekki má nota Kromeya ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samsetning adalimumabs sem og annarra TNF-blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð á grundvelli aukinnar hættu á sýkingum, alvarlegar sýkingar meðtaldar og vegna annarra hugsanlegra lyfjafræðilegra milliverkana. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Mælt er með því að forðast þungun og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Kromeya stendur og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Kromeya. Ef þú verður þunguð skaltu tala við lækinn.

Kromeya 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 Kromeya meðan á brjóstgjöf stendur.

Ef þú færð Kromeya á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Kromeya á meðgöngu áður en barninu verður gefið bóluefni af einhverju tagi (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann um bólusetningar).

Akstur og notkun véla

Kromeya 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 Kromeya.

Kromeya inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, það er að segja er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kromea

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.

Kromea er gefið með inndælingu undir húð. Sjúklingar sem þurfa minni skammt en 40 mg skulu nota Kromea 40 mg í hettuglasi.

Ráðlagðir skammtar af Kromea fyrir hverja samþykkt ábendingu eru sýndir í töflunni hér fyrir neðan.

Iktsýki, sóraliðbólga, hryggikt eða áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er haldið áfram að nota metotrexat á meðan Kromea er notað. Ef læknirinn ákveður að öviðeigandi sé að nota metotrexat má gefa Kromea eitt og sér. Ef þú ert með iktsýki og ert ekki að nota metotrexat ásamt Kromea meðferðinni getur læknirinn ákveðið að gefa Kromea 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku.

Sjálfvakin fjölíðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem vega 30 kg eða meira	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega 10 kg til minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Festumeinstengd liðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 30 kg eða meira	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem vega 15 kg til minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í

	aðra hverja viku og byrjað einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú skalt halda áfram Kromeya inndælingum eins lengi og læknirinn hefur sagt þér.	hverri viku eða í 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum frá 4 til 17 ára sem vega 30 kg eða meira	Upphafsskammtur er 40 mg sem fylgt er eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar á aldrinum 4 ára til 17 ára sem vega 15 kg til minna en 30 kg	Upphafsskammtur er 20 mg sem fylgt er eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Crohns sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tveir daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða í 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Upphafsskammtur er 40 mg sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg skammti (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 20 mg í hverri viku.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Upphafsskammtur er 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar á	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn

	sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar á sama degi) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða í 80 mg aðra hverja viku.
--	---	---

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg aðra hverja viku og byrjað einni viku eftir upphafsskammtinn. Þú skalt halda áfram Kromeya inndælingum eins lengi og lækinn hefur sagt þér.	Halda má áfram gjöf barkstera eða annarra lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið á meðan á meðferð með Kromeya stendur. Einnig má gefa Kromeya eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem gefa má einni viku áður en gjöf á venjulegum skammti hefst. Ráðlagt er að nota Kromeya í samsetningu með metotrexati.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega að minnsta kosti 30 kg	40 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem gefa má einni viku áður en gjöf á venjulegum skammti hefst. Ráðlagt er að nota Kromeya í samsetningu með metotrexati.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Kromeya er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Kromeya skuli háttað eru í kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Kromeya oftar en þér hefur verið sagt skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og útskýra að þú hafir notað stærri skammt en þú þarft. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Kromeya

Ef þú gleymir að sprauta þig skaltu sprauta þig með skammti af Kromeya 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 Kromeya

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Kromeya. 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 síðar eftir síðustu meðferð með Kromea.

Leitaðu tafarlaust læknisaðstoðar ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum ofnæmis eða hjartabilunar:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- 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, sáði við þvaglát máttleysi eða þreyta eða hósti
- einkenni taugavandamála svo sem náladofi, dofi, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
- einkenni húðkrabbameins, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- teikn og einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölví.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennili, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- vöðvaverkir.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 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. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni þrýstings á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir

- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um að umhverfið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (fastur þroti með storknuðu blóði)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos;
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (uppsöfnun vökva í líkamanum sem veldur þröta á viðkomandi svæði)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- óvenjulegar sýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar) sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein, meðtalið eitlakrabbamein og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (yfirleitt sem kvilli sem kallast sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- tvísýni
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar

- fitulifur (uppsöfnun fitu í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (ónæmisröskun, þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, kvilli 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 sýkingar
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og útbrotum með blöðrum)
- bjúgur í andliti (proti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með klæða).

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

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarendím.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydógenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kromeya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið áfyllta lyfjapennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsla:

Þegar þörf er á (til dæmis á ferðalögum) má geyma einn Kromeya áfylltan lyfjapenna við stofuhita (allt að 25°C) í 14 daga tímabil að hámarki – tryggið að það sé varið gegn ljósi.

Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli til að geyma við stofuhita **verður að nota það innan 14 daga eða farga því**, jafnvel þó að því sé síðar komið fyrir í kæli.

Þú skalt skrá hjá þér dagsetninguna þegar lyfjapenninn er fyrst tekin úr kæli og dagsetninguna þegar þarf að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frænnislagnir 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

Kromeya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg adalimumab í 0,8 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natríumtvíhýdrógenfosfattvíhýdrat, tvínatríumfosfattvíhýdrat, mannitol, natríumklóríð, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Kromeya og pakkningastærðir

Kromeya 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð 0,8 ml tær litlaus lausn með 40 mg af adalimumabi.

Kromeya áfyllti lyfjapenninn inniheldur áfyllta sprautu með Kromeya. Hver pakkning inniheldur 2 eða 6 áfyllta lyfjapenna og 2 eða 6 sprittþurrkur.

Kromeya er fáanlegt í hettuglasi, í áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

Framleiðandi

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austurríki

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ítalía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

7. Notkunarleiðbeiningar

Verið viss um að lesa, skilja og fylgja þessum Notkunarleiðbeiningum um inndælingu Kromeya. Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal sýna þér hvernig á að undirbúa og dæla inn Kromeya á réttan hátt með áfyllta lyfjapennanum áður en hann er notaður í fyrsta skiptið. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann ef þú ert ekki viss.

7. Notkunarleiðbeiningar

Kromeya[®]

Einnota áfylltur lyfjapenni
(adalimumab) til
inndælingar undir húð
40mg



Athugið : myndir eru aðeins til myndskreytingar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega áður en Kromeya áfyllti lyfjapenninn er notaður.

Mikilvægar upplýsingar

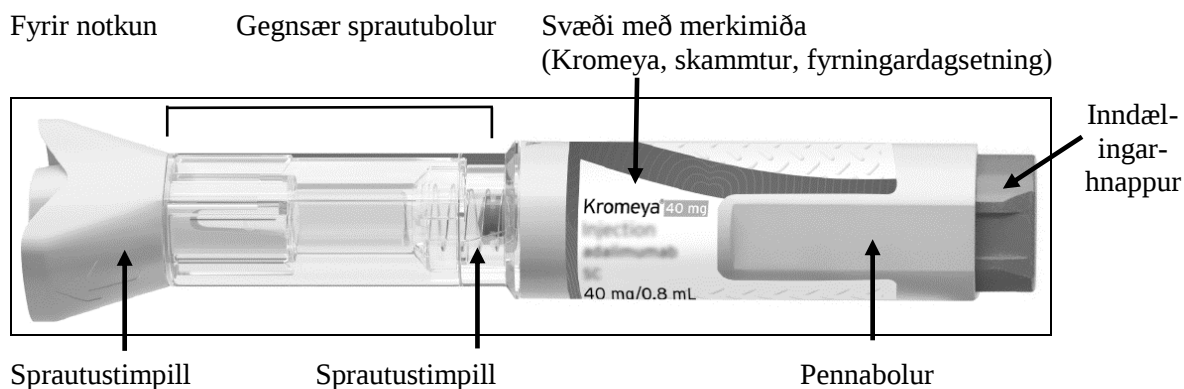
Aðeins má nota Kromeya áfylltan lyfjapenna ef lækinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur þjálfað þig í að nota hann rétt.

- Kromeya áfyllti lyfjapenninn fæst sem einnota áfylltur lyfjapenni, tilbúinn til notkunar til að gefa fullan skammt af adalimumabi.
- Við inndælingu skal alltaf nota þá tækni sem lækinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur kennt þér.
- Börn yngri en 12 ára mega ekki sprauta sig sjálf og inndæling verður að vera gerð af fullorðnum aðila sem hefur fengið til þess þjálfun.
- Geymið Kromeya áfyllta lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki stinga fingri inn í opið á gegnsæju nálarhlífinni.
- Ekki nota Kromeya áfylltan lyfjapenna sem hefur frosið eða verðið skilinn eftir í beinu sólarljósi.
- Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing ef þú hefur einhverjar spurningar eða áhyggjur.

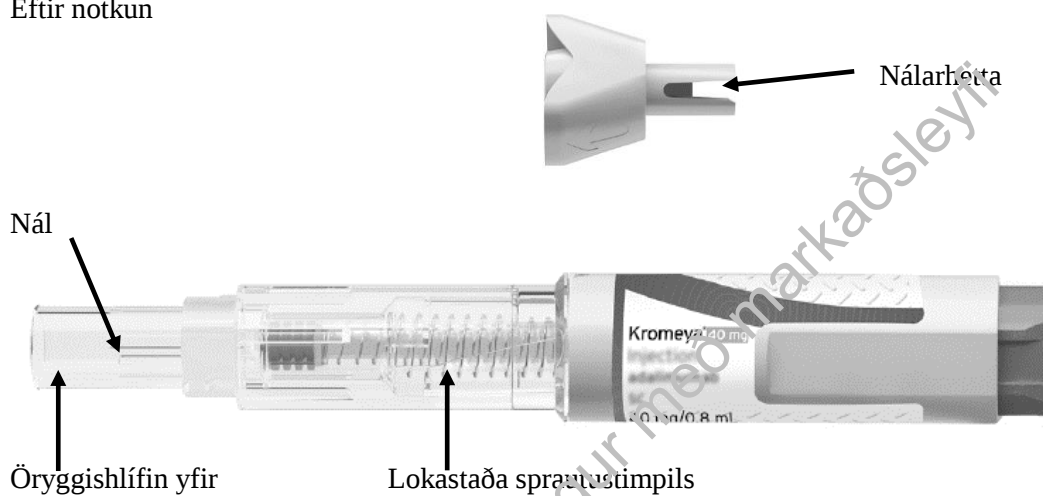
Upplýsingar um geymsluskilyrði

- Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Geymið áfyllta lyfjapennann í kæli við 2°C til 8°C.
- Ef þörf er á, til dæmis á ferðalögum, má geyma einn áfylltan lyfjapenna við stofuhita í allt að 14 daga.

Kynntu þér Kromeya áfyllta lyfjapennann



Eftir notkun



Skref 1

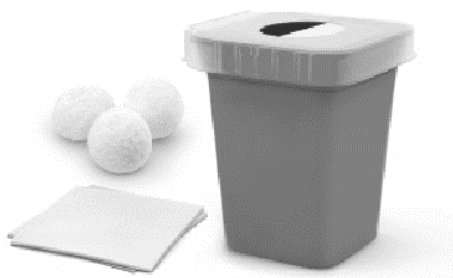
Undirbúið inndælinguna

Hver askja með Kromea áfylltum lyfjapenna inniheldur tvo eða sex áfyllta lyfjapenna.

1.1 Útbúðu hreint, slétt yfirborð, svo sem borð eða vinnuborð á svæði með góðri lýsingu.

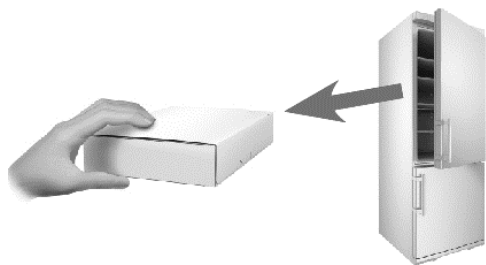
1.2 Þú þarft einnig (mynd A):

- sprittþurrku (fylgir með í öskjunni)
- bómullarhnoðra eða grisju og
- förgunarílát fyrir oddhvassa hluti.



Mynd A

1.3 Taktu öskjuna úr kæli (mynd B).



Mynd B

1.4 Athugaðu fyrningardagsetninguna á hliðinni á öskjunni (mynd C).

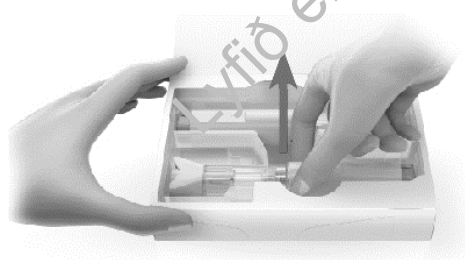


Mynd C

Viðvörðun: Ekki nota ef fyrningardagsetningin er l'ðin.

1.5 Taktu áfyllta lyfjapennann úr upprunalegu öskjunni:

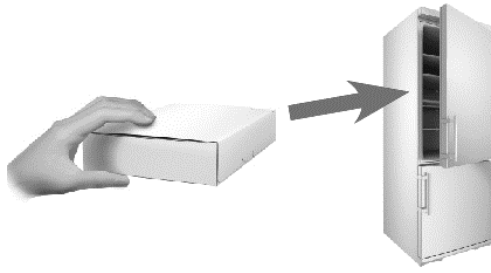
- settu tvo fingur um svæðið með merkimiðanum
- taktu áfyllta lyfjapennann burtu upp úr pakkningunni (mynd D).



Mynd D

Settu hann á hreint, slétt yfirborð.

1.6 Settu hinn áfyllta lyfjapennann (lyfjapennana) sem eftir er(u) aftur í kæli í upprunalegu öskjunni (mynd E).



Mynd E

Sjá kaflann Upplýsingar um geymsluskilyrði um hvernig geyma skal ónotaða áfyllta lyfjapenna.

1.7 Láttu áfyllta lyfjapennann vera við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur til að leyfa lyfinu að volgna (mynd F).



Mynd F

Inndæling á köldu lyfi getur verið sársaukafull.

Viðvörðun: Ekki hita áfyllta lyfjapennann með neinum öðrum hætti, svo sem í örbylgjuofni, heitu vatni eða í beinu sólarljósi.

Viðvörðun: Ekki fjarlægja nálarhettuna fyrr en þú ert tilbúin(n) til að sprauta.

Skref 2

Þvoíð hendurnar

2.1 Þvoðu hendur vel með sápu og vatni (mynd G) og þurrkaðu vel.

Viðvörðun: Notkun hanska kemur ekki í staðinn fyrir handþvott.



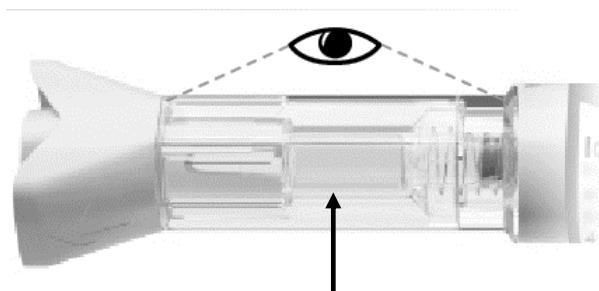
Mynd G

Skref 3

Skoðið áfyllta lyfjapennann

3.1 Skoðaðu gegnsæja sprautubolinn til að ganga úr skugga um að:

- Vökvinn sé tær, litlaus og laus við agnir (mynd H).
- Glersprautan sé ekki sprungin eða brotin (mynd H).



Gegnsær sprautubolur

Mynd H

Viðvörðun: Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef vökvinn inniheldur agnir, er skýjaður eða mislitaður, eða er með flögum eða einhver merki um skemmdir.

Ef svo er skaltu farga áfyllta lyfjapennanum í látið fyrir oddhvassa hluti og hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.

3.2 Skoðaðu merkimiðann til að ganga úr skugga um að:

- Heitið á áfyllta lyfjapennanum sé Kromeya (mynd I).
- Fyrningardagsetning á áfyllta lyfjapennanum sé ekki liðin (mynd I).



Mynd I

Viðvörðun: Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef heitið á merkimiðanum er ekki Kromeya og/eða ef fyrningardagsetningin er liðin.

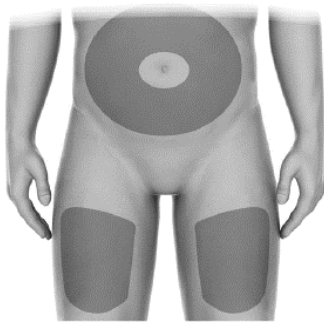
Ef svo er skaltu farga áfyllta lyfjapennanum í látið fyrir oddhvassa hluti og hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing.

Skref 4

Veljið stungustaðinn

4.1 Veldu stungustað (mynd J) sem er:

- Ofanvert á lærum.
- Á kvið (sprautaðu að minnsta kosti 5 cm frá naflanum).



Mynd J

4.2 Veldu annan stað (að minnsta kosti 2,5 cm frá síðasta stungustað) í hvert skipti til að draga úr roða, ertingu eða öðrum húðvandamálum.

Viðvörðun: Ekki sprauta í svæði sem eru sár (viðkvæmi), marin, rauð, hörð, með örum eða með húðsliti.

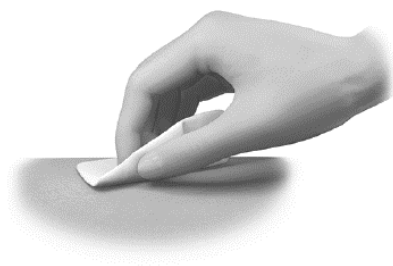
Viðvörðun: Ef þú ert með sóra skaltu **ekki** sprauta í nein svæði með sárum eða sem eru rauð, þykk, upphleypt eða með flagnandi flekkjum.

Skref 5

Hreinsið stungustaðinn

5.1 Þurrkaðu húðina á stungustaðnum með sprittþurrku til að hreinsa hana (mynd K).

Viðvörðun: Ekki blása á eða snerta stungustaðinn eftir hreinsun.



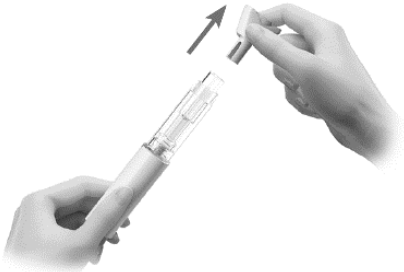
Mynd K

Skref 6

Gefið inndælinguna

6.1 Fjarlægðu nálarhettuna

- Haltu á áfyllta lyfjapennanum og láttu hann vísa upp og dragðu nálarhettuna beint af (mynd L).



Mynd L

Þú gætir séð dropa af vökva á nálaroddinum.

- Fargaðu nálarhettunni.

Viðvörðun: Ekki snúa hettunni.

Viðvörðun: Ekki setja hettuna aftur á áfyllta lyfjapennann.

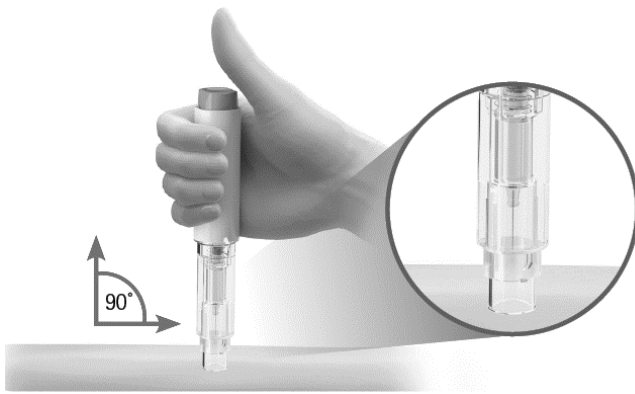
6.2 Áfyllti lyfjapenninn settur í rétta stöðu

- Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að þú getir séð gegnsæja sprautubolinn.
- Settu þumalfingur fyrir ofan (án þess að snerta) gula inndælingarhnappinn (mynd M).



Mynd M

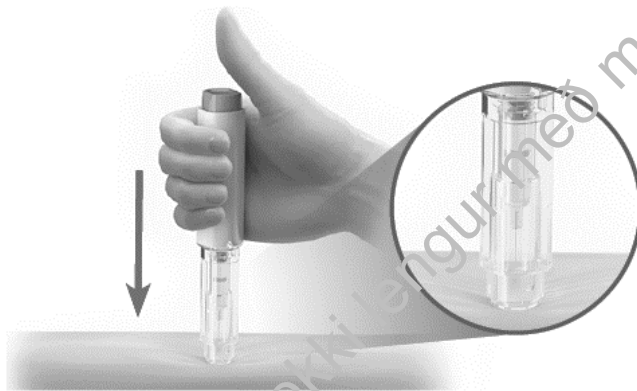
- Settu áfyllta lyfjapennann við húðina þannig að 90° horn myndist (mynd N).



Mynd N

Fyrir inndælingu

- Þrýstu áfyllta lyfjapennanum að húðinni og haltu honum ákveðið að húðinni þar til öryggishlífin hefur farið alveg niður. Þetta virkjar inndælingarhnappinn (mynd O).

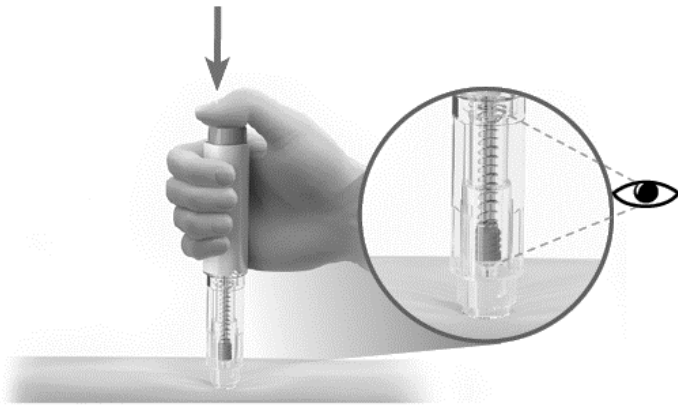


Mynd O

Fyrir inndælingu

6.3 Gefið inndælinguna

- Þrýstu á inndælingarhnappinn (mynd P).
Þú munt heyra greinilegan smell sem þýðir að inndæling hefur hafist.
- HALTU áfram fast um áfyllta lyfjapennann.
- FYLGSTU MEÐ stimplinum í sprautunni til að vera viss um að hann færist alveg niður að botninum (mynd P).



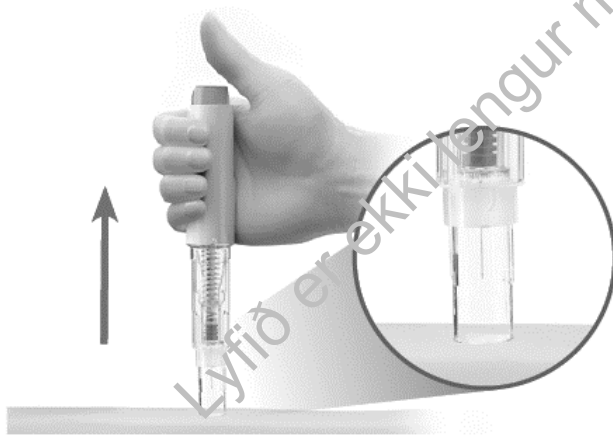
Mynd P

Eftir inndælingu

Viðvörðun: Ekki lyfta áfyllta lyfjapennanum frá húðinni fyrr en stimpillinn hefur færst alveg niður og öllum vökvanum hefur verið dælt inn.

- Þegar sprautustimpillinn hefur færst alla leið að botninum og hreyfist ekki lengur skaltu halda áfram í 5 sekúndur.
- Lyftu áfyllta lyfjapennanum frá húðinni (mynd Q).

Öryggishlífin mun renna niður og læsast til að verja þig fyrir nálinni (mynd Q).



Mynd Q

Viðvörðun: Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing ef einhver vandamál koma upp.

6.4 Ef blóð eða vökvi er á húðinni skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju varlega á stungustaðinn (mynd R).



Mynd R

Skref 7

Fargið áfyllta lyfjapennanum

7.1 Fargaðu notaða lyfjapennanum strax eftir notkun í ílát fyrir oddhvassa hluti (mynd S).



Mynd S

Viðvörðun: Geymdu ílátið fyrir oddhvassa hluti þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Viðvörðun: Ekki farga áfyllta lyfjapennanum með heimilissorpi.

Ef förgunarílát fyrir oddhvassa hluti er ekki við höndina getur þú notað ílát sem ætlað er til heimilisnota sem er:

- Gert úr sterku plasti,
- Hægt er að loka þétt með stunguheldu loki sem hindrar oddhvassa hluti í að stingast út,
- Stendur upp á endann og er stöðugt við notkun,
- Lekur ekki og er
- Vandlega merkt að ílátið innihaldi hættulegan úrgang.

7.2 Þegar ílátíð fyrir oddhvassa hluti er nánast fullt þarft þú að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um rétta förgun á ílátum fyrir oddhvassa hluti.

Ekki endurnota förgunarílát fyrir oddhvassa hluti.

Skref 8

Skráið inndælinguna

8.1 Til að hjálpa þér að muna hvenær og á hvaða stungustað næsta inndæling á að vera, skaltu halda skrá yfir dagsetningar og stungustaði inndælinganna (mynd T).



Mynd T

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum Adalimumab

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

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig áminningarkort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður barnið byrjar að nota Kromeya og á meðan meðferð með Kromeya stendur. Þú eða barnið skuluð hafa áminningarkortið með meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu þína (eða barnsins) með Kromeya.
- 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 og hjá barninu sé að ræða.
- Látið lækinn 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 Kromeya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kromeya
3. Hvernig nota á Kromeya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kromeya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Kromeya og við hverju það er notað

Kromeya inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem verkar á ónæmiskerfi (varnarkerfi) líkamans.

Kromeya er til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- festumeinstengdri liðagigt
- sóraliðabólgu hjá börnum
- Crohns sjúkdómi hjá börnum
- æðahjúpsbólgu

Virka efnið í Kromeya, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni í líkamanum.

Markefni adalimumabs er annað prótein sem kallast TNF α , sem er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , blokkar Kromeya verkun þess og dregur úr bólgu í þessum sjúkdómum.

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt eru bólgusjúkdómar í liðum sem vanalega koma fyrst fram í barnæsku.

Kromeya er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt. Vera kann að barninu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef þessi lyf verka ekki nægjanlega verður barninu gefið Kromeya við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengdri liðagigt.

Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er bólgutengdur húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabæði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að sóri orsakist af vandamálum í ónæmiskerfi líkamans sem leiðir til fjölgunar í myndun húðfrumna.

Kromeya er notað til meðferðar við alvarlegum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Crohns sjúkdómur börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum.

Kromeya er notað til meðferðar á Crohns sjúkdómi hjá börnum á 6 til 17 ára aldri. Vera kann að barninu verði fyrst gefin önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður barninu gefið Kromeya til að draga úr einkennum sjúkdóms þeirra.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Bólga leiðir til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Kromeya dregur úr þessum bólgum.

Kromeya er notað til meðferðar hjá börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

2. Áður en byrjað er að nota Kromeya

Ekki má nota Kromeya

- ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef barnið er með alvarlega sýkingu, berklar meðtaldir, sýklasótt (blóðeitrun) eða aðrar tækifærissýkingar (óvenjulegar sýkingar sem tengjast skertu ónæmiskerfi). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef barnið er með einkennum sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
- ef barnið er með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja 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 Kromeya er notað.

Ofnæmisviðbrögð

- Ef barnið er með ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngsl fyrir brjósti, önghljóð, sundl, bólgu eða útbrot skaltu hætta að nota Kromeya og hafa tafarlaust samband við lækinn vegna þess að í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

- Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða staðbundna sýkingu (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá lækni áður en notkun Kromeya hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri hjá barninu meðan á meðferð með Kromeya stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef lungnastarfsemi barnsins er skert. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería eða vegna annarra sjaldgæfra sýkla og sýklasótt (blóðeitrun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja lækni frá því ef barnið fær einkenni eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Kromeya í einhvern tíma.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumabi mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá barninu áður en meðferð með Kromeya hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu barnsins og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungnum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í áminningarbort barnsins. Mjög mikilvægt er að segja lækni barnsins frá því ef það hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt barnið hafi fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla. Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Ferðalög/endurteknar sýkingar

- Segðu lækni frá því ef barnið hefur búið á eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar, til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru algengar.
- Segðu lækni frá því ef barnið hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.

Lifrabólga B

- Segðu lækni 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 fá HBV. Læknir barnsins á að prófa það með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný. Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Einkenni sýkinga

- Mikilvægt er að segja lækni barnsins frá því ef barnið bær einkenni sýkinga, svo sem hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Skurðaðgerðir eða aðgerð í munnholi

- Ef barnið átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja læknum frá því ef það notar Kromea. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun Kromea.

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm (sjúkdóm sem hefur áhrif á taugaslíður, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)) mun læknirinn ákveða hvort rétt sé að það fái eða haldi áfram að fá Kromea. 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 sem innihalda lifandi en veiklaðar sjúkdómasvaldandi bakteríur eða veirur geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Kromea. Ráðfærðu þig við lækninn áður en barnið fær bóluefni. Mælt er með því, ef hægt er, að börn séu bólusett í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Kromea er hafin. Ef þú hefur fengið Kromea á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Kromea á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

Hjartabilun

- Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið er með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef barnið er með væga hjartabilun og fær meðferð með Kromea þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Ef barnið fær ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn ákveður hvort barnið ætti að fá Kromea.

Hiti, marblettir, blæðing eða fölvi

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða er óeðlilega fölt skal tafarlaust leita til læknis. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF-blokka. Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu að fá eitilkrabbamein 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 Kromea. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða mercaptopurini. Látið lækninn vita ef barnið notar azathioprin eða mercaptopurin samhliða Kromea.
- Að auki hafa komið fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinn lungnateppa (LLT) sem eru í meðferð

með öðrum TNF-blokka. Ef barnið er með langvinna lungnateppu eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti barni þínu.

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Kromeya 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.

Notkun annarra lyfja samhliða Kromeya

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem barnið notar, hefur nýlega notað eða kynnu að verða notuð.

Nota má Kromeya ásamt metotrexati og sumum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar), sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Barnið má ekki nota Kromeya ásamt lyfjum sem innihalda virka innihaldsefnið anakinra eða abatacept vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum. Samsetning adalimumabs sem og annarra TNF-blokka og anakinra eða abatacepts er ekki ráðlögð á grundvelli aukinnar hættu á sýkingunni, alvarlegar sýkingar meðtaldar og vegna annarra hugsanlegra lyfjafræðilegra milliverkana. Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Mælt er með því að barnið forðist þungun og noti örugga getnaðarvörn meðan á notkun Kromeya stendur og haldi áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Kromeya. Ef barnið verður þungað skal hafa samband við lækni barnsins.

Kromeya 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 Kromeya meðan á brjóstgjöf stendur.

Ef barnið fær Kromeya á meðgöngu, getur ófætt barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Kromeya á meðgöngu áður en nýfædda barninu verður gefið bóluefni af einhverju tagi (varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann um bólusetningar).

Akstur og notkun véla

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

Kromeya inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, það er að segja er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kromea

Notið lyfið alltaf eins og lækni barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrkleika af Kromea ef barnið þarf annan skammt.

Kromea er gefið með inndælingu undir húð. Einnig er 40 mg áfyllt sprauta og 40 mg áfylltur lyfjapenni fáanlegur til notkunar.

Ráðlagðir skammtar af Kromea fyrir hverja samþykkt ábendingu eru sýndir í töflunni hér fyrir neðan.

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem vega 30 kg eða meira	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega 10 kg til minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Festumeinstengd líðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 30 kg eða meira	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem vega 15 kg til minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við

Skellusóri hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar á aldrinum frá 4 til 17 ára sem vega 30 kg eða meira	Upphafsskammtur er 40 mg sem fylgt er eftir með 40 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við
Börn og unglingar á aldrinum 4 ára til 17 ára sem vega 15 kg til minna en 30 kg	Upphafsskammtur er 20 mg sem fylgt er eftir með 20 mg einni viku síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við

Crohns sjúkdómur hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar á aldrinum frá 6 til 17 ára sem vega 40 kg eða meira	Upphafsskammtur er 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan eru gefin 40 mg tveimur vikum síðar.	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg í hverri viku eða í 80 mg aðra

	Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar á sama degi) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Upphafsskammtur er 40 mg sem fylgt er eftir með 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækinn ávísi fyrst 80 mg skammti (tvær 40 mg inndælingar á sama degi), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Ef þessi skammtur verkar ekki nægilega vel getur lækinn aukið skammtinn í 20 mg í hverri viku.

Æðahjúpsbólga hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að nota og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Lækinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem gefa má einni viku áður en gjöf á venjulegum skammti hefst. Ráðlagt er að nota Kromea í samsetningu með metotrexati.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega að minnsta kosti 30 kg	40 mg aðra hverja viku	Lækinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem gefa má einni viku áður en gjöf á venjulegum skammti hefst. Ráðlagt er að nota Kromea í samsetningu með metotrexati.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Kromea er gefið með inndælingu undir húð.

Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Kromea skuli háttað eru í kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar fyrir slysi meira magni af Kromea lausn, eða ef þú sprautar Kromea oftar en lækinn hefur sagt þér hefur verið sagt skaltu hafa samband við lækinn og útskýra að barnið hafi notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef notaður er minni skammtur af Kromea en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar fyrir slysi minna magni af Kromea lausn, eða ef þú sprautar sjaldnar en lækningin hefur sagt þér hefur verið sagt skaltu hafa samband við lækningu eða lyfjafræðing og útskýra að barnið hafi notað minni skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef gleymist að nota Kromea

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Kromea skaltu sprauta það með skammti af Kromea strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að gefa næsta skammt barnsins eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef barnið hættir að nota Kromea

Ræða skal við lækni barnsins um hvort hætta eigi að nota Kromea. 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 þó 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 síðar eftir síðustu meðferð með Kromea.

Leitaðu tafarlaust lækni aðstoðar ef eftirfarandi einkenni ofnæmis eða hjartabilunar koma fram:

- alvarleg útbrot, ofsakláði
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarferfiðleikar
- mæði við áreynslu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

Segðu lækningu eins fljótt og mögulegt ef eftirfarandi kemur fram:

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát máttleysi eða þreyta eða hósti
- einkenni taugavandamála svo sem náladofi, dofi, tvísýni eða máttleysi í hand- eða fótleggjum
- einkenni húðkrabbameins, svo sem kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- teikn eða einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölv.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun adalimumabs:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir (magaverkir)
- ógleði og uppköst
- útbrot
- vöðvaverkir.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 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. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- einkenni þrýstings á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um að umhverfið snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (fastur þroti með storknuðu blóði)
- 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 tām
- aukin svitamyndun
- hárlos;
- ný tilvik eða versnun sóra;
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (uppsöfnun vökva í líkamanum sem veldur þrota á viðkomandi svæði)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- óvenjulegar sýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar) sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein, meðtalið eitlakrabbamein og sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (yfirleitt sem kvilli sem kallast sarklíki)

- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli (taugaskemmdir)
- heilablóðfall
- tvísýni
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (proti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur (uppsöfnun fitu í lifrarfrumum)
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (ónæmisröskun, þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá alt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni, kvilli sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, máladoða í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmýndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu og B sýkingar
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og útbrotum með blöðrum)
- bjúgur í andliti (proti) 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)
- lifrabílun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi).

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

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarendím.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði.
- kalíum mælist lágt í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 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. 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 Kromeya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsla:

Þegar þörf er á (til dæmis á ferðalögum) má geyma Kromeya við stofuhita (allt að 25°C) í 14 daga tímabil að hámarki – tryggið að það sé varið gegn ljósi.

Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli til að geyma við stofuhita **verður að nota það innan 14 daga eða farga því**, jafnvel þó að því sé síðar komið fyrir í kæli.

Þú skalt skrá hjá þér dagsetninguna þegar hettuglasið er fyrst tekin úr kæli og dagsetninguna þegar þarf að farga því.

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

Kromeya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er adalimumab. Hvert hettuglas inniheldur 40 mg adalimumab í 0,8 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, mannítól, natríumklóríð, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Kromeya og pakkningastærðir

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum kemur sem dauðhreinsuð 0,8 ml tær litlaus lausn með 40 mg af adalimumabi.

Kromeya 40 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar handa börnum kemur í hettuglasi úr gleri. Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas (0,8 ml dauðhreinsuð lausn), 1 dauðhreinsaða sprautu til inndælingar, 1 dauðhreinsaða nál, 1 millistykki fyrir hettuglas og 2 sprittþurrkur.

Kromeya er fáanlegt í hettuglasi, í áfylltri sprautu og áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Þýskaland

Framleiðandi

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austurríki

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ítalía

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

7. Notkunarleiðbeiningar

Verið viss um að lesa, skilja og fylgja þessum Notkunarleiðbeiningum um inndælingu Kromeya. Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal sýna þér hvernig á að undirbúa og dæla inn Kromeya úr hettuglasinu áður en lyfið er notað í fyrsta skiptið. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann ef þú ert ekki viss.

7. Notkunarleiðbeiningar

Kromeya[®] Sett með hettuglasi

Einnota hlutar og hettuglas með lyfi (adalimumab) til
inndælingar undir húð
40 mg/0.8 ml



Athugið : myndir eru aðeins til myndskreytingar

Lesið allar leiðbeiningarnar vandlega áður en Kromeya sett með hettuglasi er notað.

Mikilvægar upplýsingar

- Aðeins má nota Kromeya sett með hettuglasi ef læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur hefur þjálfað þig í því hvernig það er notað rétt.
- Kromeya sett með hettuglasi er einungis til notkunar í eitt skipti.
- Börn mega ekki sprauta sig sjálf og inndæling verður að vera gerð af fullorðnum aðila sem hefur fengið til þess þjálfun.
- Geymið alla hluta Kromeya settsins með hettuglasi og ílátið fyrir oddhvassa hluti þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- **Ekki** hrista sprautuna eða hettuglasið. Það getur valdið skemmdum.
- Hafðu samband við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing ef spurningar vakna eða ef þú þarft stuðning.

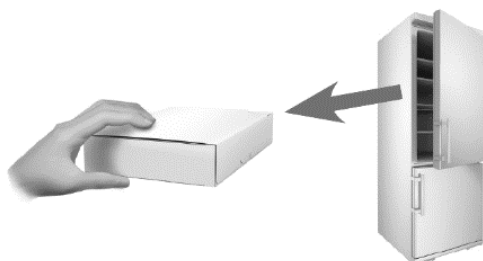
Upplýsingar um geymsluskilyrði

- Geymið Kromeya sett með hettuglasi í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Geymið Kromeya sett með hettuglasi í kæli við 2°C til 8°C.
- Ef þörf er á, til dæmis á ferðalögum, má geyma Kromeya sett með hettuglasi við stofuhita í allt að 14 daga.

Skref 1

Takið til það sem nota þarf
athugið með skemmdir

1.1 Taktu Kromeýa sett með hettuglasi úr kæli



1.2 Láttu settið vera við stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur til að leyfa lyfinu að volgna. Inndæling á köldu lyfi getur verið sársaukafull.



Viðvörðun: Ekki hita settið með neinum öðrum hætti, eins og í örbylgjuofni, heitu vatni eða í beinu sólarljósi.

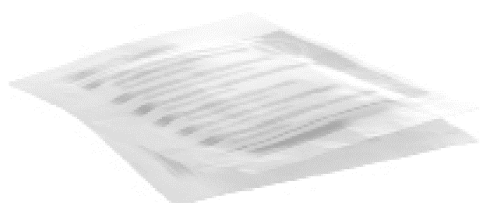
1.3 Opnið settið og takið alla hluta þess og leggið á hreint, flatt yfirborð. Athugið hlutana til að ganga út skugga um að innihaldið sé ekki skemmt.



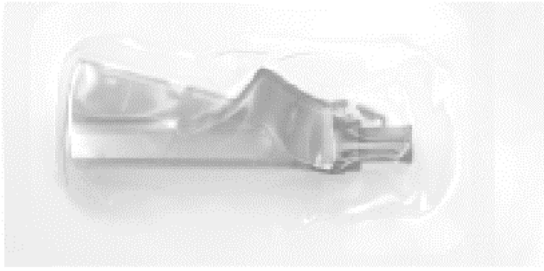
Hettuglas



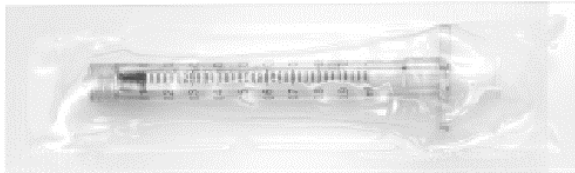
Millistykki á hettuglas



Sprittþurrkur



Nál



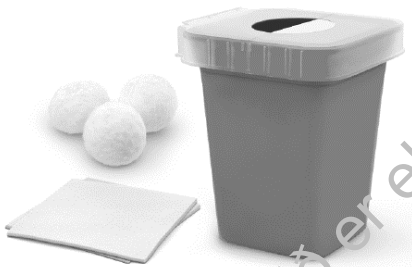
Sprauta

Viðvörðun: Ekki nota ef innihaldið er skemmt.

1.4 Þú munt einnig þurfa eftirfarandi hluti sem fylgja ekki með settinu:

- Hreinan bómullarhnoðra eða grisju og
- Förgunarílát fyrir oddhvassa hluti (sjá kafla 7.2).

Opnið ílátið fyrir oddhvassa hluti svo að það sé tilbúið.



1.5 Athugaðu skrána yfir dagsetningar inndælingar og stungustaði til að ákveða stungustað fyrir þessa inndælingu.



Skref 2

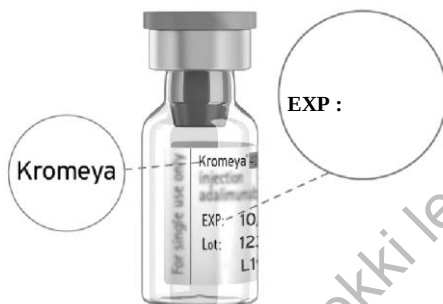
Undirbúið hettuglasið

2.1 Þvoðu hendur vel með sápu og vatni og þurrkaðu vel.



Viðvörðun: Notkun hanska kemur ekki í staðinn fyrir handþvott.

2.2 Athugaðu merkimiðann og fyrningardagsetninguna á Kromeys hettuglasinu.



Viðvörðun: Ekki nota hettuglasið ef:

- Heitið á hettuglasinu er ekki Kromeys.
- Fyrningardagsetningin er liðin.

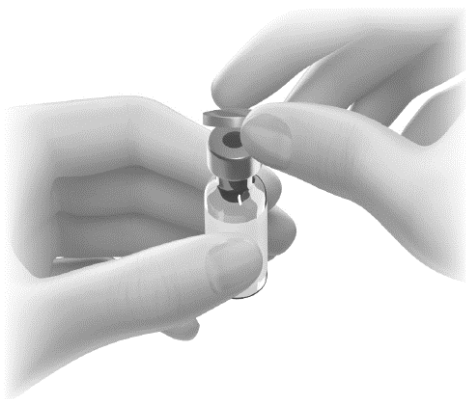
2.3 Athugið vökvann til að ganga úr skugga um að:

Vökvinn sé tær, litlaus og laus við agnir.

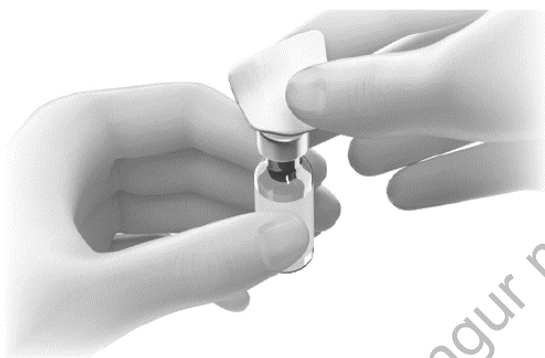


Viðvörðun: Ekki nota hettuglasið ef vökvinn er skýjaður, mislitaður eða er með agnir eða flögur.

2.4 Fjarlægðu gulu hettuna varlega af hettuglasinu.

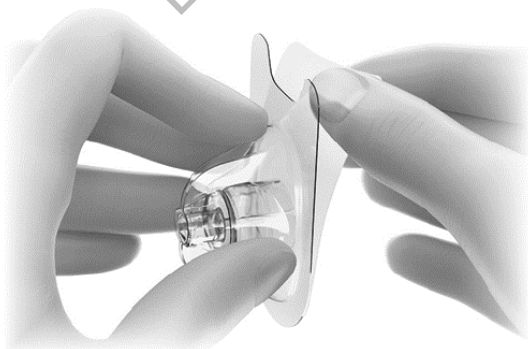


2.5 Þurrkið allt lok hettuglassins með sprittþurrku og fargið henni.



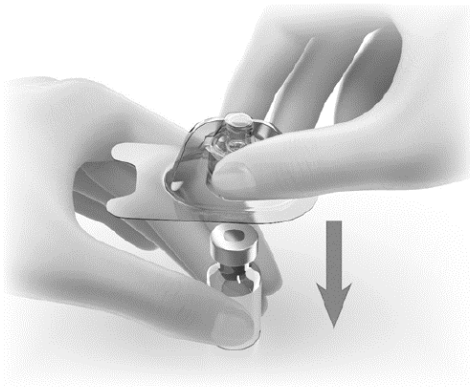
Viðvörðun: Ekki snerta lok hettuglassins eftir hreinsun.

2.6 Fjarlægið pappírinn af pakkningunni með millistykkinu fyrir hettuglasið án þess að taka millistykkið úr pakkningunni.



Viðvörðun: Ekki snerta millistykkið.

2.7 Á meðan millistykkið er enn í pakkningunni skal þrýsta millistykkinu ofan á hettuglasið þar til það smellur á sinn stað.

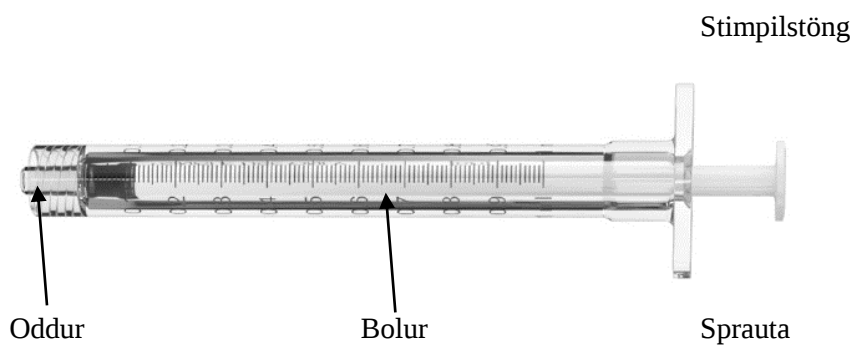


2.8 Haldið um hettuglasið og lyftið pakkingunni af. Til að tryggja að millistykkið verði áfram á loki hettuglassins skal halda um ytri brún pakkingarinnar.



Skref 3

Undirbúið sprautuna



3.1 Rífið upp pakkinguna með sprautunni og takið um bol sprautunnar.



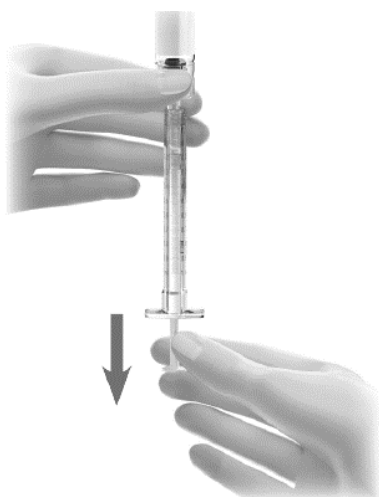
Viðvörðun: Ekki snerta endann á sprautunni.

3.2 Haldið um millistykkið á hettuglasinu, setjið endann á sprautunni í það og snúið til að tengja.



3.3 Snúið hettuglasinu á hvolf svo það sé lóðrétt og með sprautuna áfram tengda við.

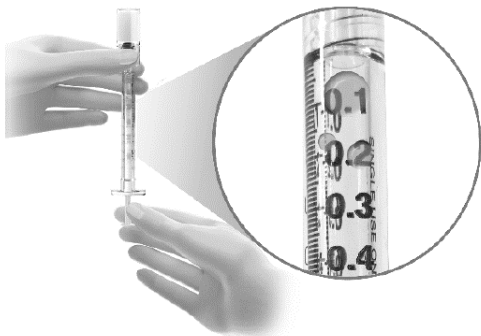
3.4 Haldið hettuglasinu og sprautunni lóðréttu og dragið hægt upp ávísaðan skammt.



Viðvörðun: Ef stimpillinn er dreginn alveg út skal farga sprautunni.

Ekki reyna að setja hann aftur inn og notaðu nýtt sett.

3.5 Þrýstu rólega á stimpilinn alveg í botn til að þrýsta lyfinu aftur í hettuglasið. Þetta er til að fjarlægja allt loft og loftbólur.

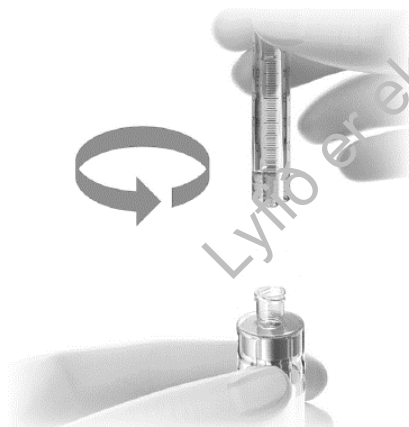


Dragið stimpilinn aftur hægt út til að draga upp ávísaðan skammt og stöðvið síðan.

Ef þú sérð ennþá loft eða loftbólur í enda sprautunnar skaltu endurtaka þetta skref þar til loft eða loftbólur eru farnar. **Ekki** hrista sprautuna.

Viðvörðun: **Ekki** nota sprautuna ef það er mikið af lofti í sprautunni.

3.6 Snúðu hettuglasinu og sprautunni við, haltu fast um millistykkið á hettuglasinu og skrúfaðu sprautuna frá millistykkinu á hettuglasinu.



3.7 Leggðu sprautuna á hreint, slétt yfirborð.

Viðvörðun: **Ekki** snerta endann á sprautunni.

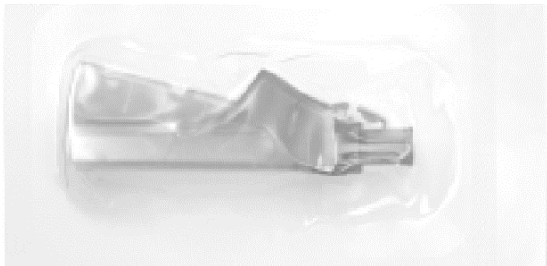
Viðvörðun: **Ekki** farga hettuglasinu.

Skref 4

Undirbúið nálina

Öryggishlíf

Upphleypt svæði fyrir finger

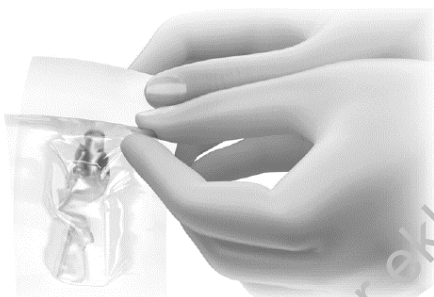


Gult
millistykki
á sprautu

Hetta

Nál

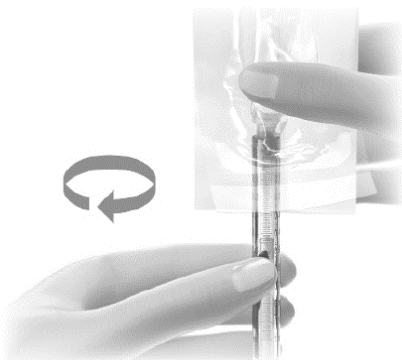
4.1 Opnaðu pakkninguna með nálinni svo að gula millistykkið á sprautuna komi í ljós.



Viðvörðun: Ekki taka nálina úr pakkningunni.

Viðvörðun: Ekki snerta gula millistykkið.

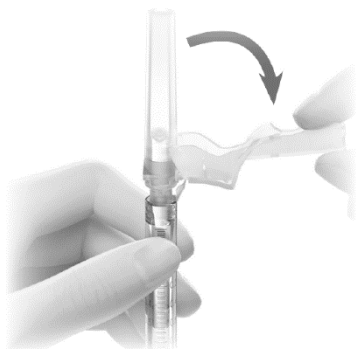
4.2 Settu endann á sprautunni í gula millistykkið og snúðu til að tengja.



4.3 Dragðu pakkninguna af nálinni

Viðvörðun: Ekki fjarlægja gegnsæju nálarhettuna.

4.4 Dragðu bleiku öryggishlífina af hettunni í áttina að sprautunni.



Viðvörðun: Ekki losa bleiku öryggishlífina frá gula millistykkinu.

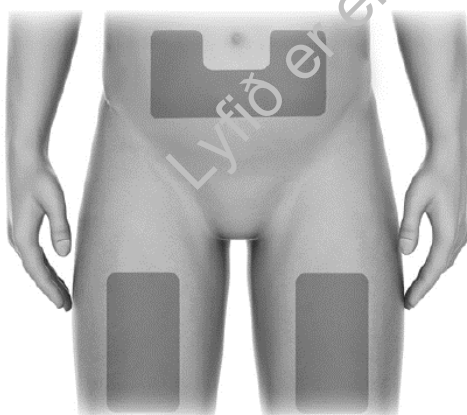
4.5 Leggðu sprautuna á hreint, slétt yfirborð.

Skref 5

Undirbúið inndælingu

5.1 Veldu stungustað sem er:

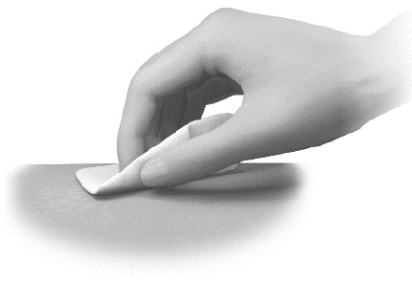
- Ofanvert á lærum eða
- Neðri hluta kviðar (sprautaður að minnsta kosti 5 cm frá naflanum).



Veldu annan stað (að minnsta kosti 2,5 cm frá síðasta stungustað) í hvert skipti til að draga úr roða, ertingu eða öðrum húðvandamálum.

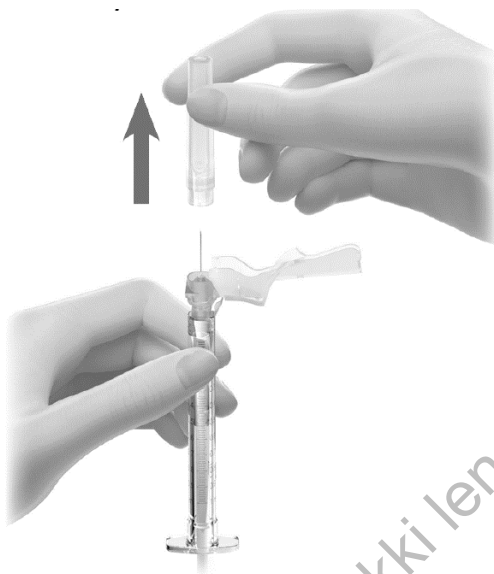
Viðvörðun: Ekki sprauta í svæði sem eru sár (viðkvæm), marín, rauð, hörð, með örum eða með húðsliti.

5.2 Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku og fargaðu henni.



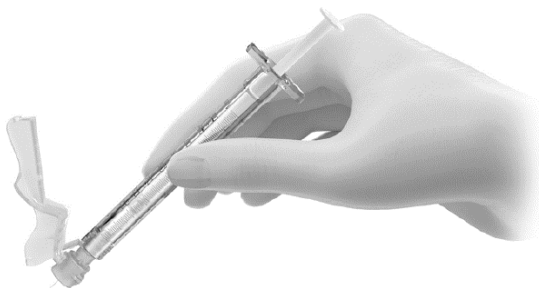
Viðvörðun: Ekki blása á eða snerta stungustaðinn eftir hreinsun.

5.3 Fjarlægðu gegnsæju nálarhettuna með því að draga hana beint af og fargaðu henni.



Viðvörðun: Ekki reyna að setja nálarhettuna aftur á nálina.

5.4 Haltu á sprautunni eins og blýanti og láttu bleiku öryggishlífina vísa upp.



Skref 6

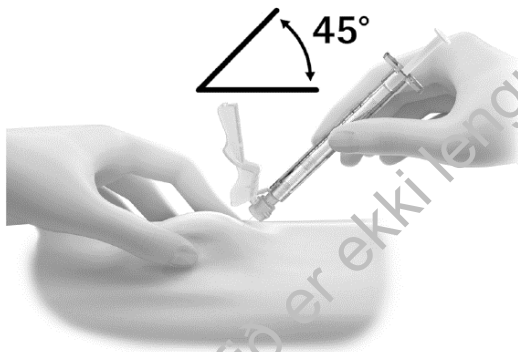
Gefið inndælinguna

6.1 Klemmið hreinsaða húð varlega með hinni hendinni og haldið henni klemmdri



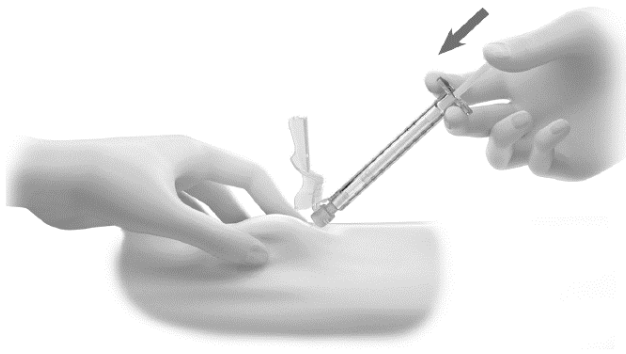
Viðvörðun: Ekki snerta staðinn sem þú ætlar að stinga í.

6.2 Með snöggri, stuttri hreyfingu skaltu þrýsta nálinni í húðina og mynda 45° horn.



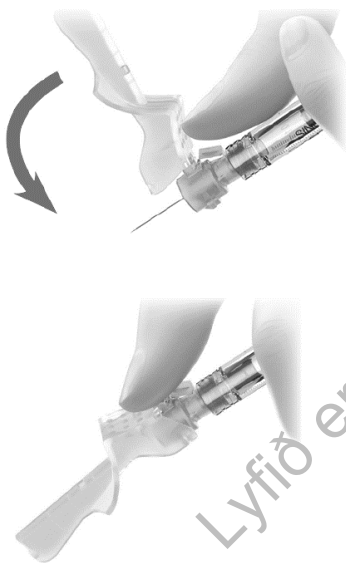
Athugið: Með aukinni reynslu muntu finna hornið (á milli 45° og 90°) sem er þægilegast fyrir þig og barnið.

6.3 Þrýstu hvíta stimplinum varlega alla leið niður þar til sprautan er tóm.



6.4 Fjarlægðu nálin úr húðinni og gættu þess að draga hana út með sama horni og stungið var inn. Slepptu síðan klemmdu húðinni.

6.5 Settu þumalfingur eða vísifingur á upphleypta svæðið á öryggishlífinni og þrýstu henni fram yfir nálinar þar til þú heyrir eða finnur að hún læsist.



6.6 Nálin hefur núna verið hulin og er örugg. Það má núna farga henni í ílátið fyrir oddhvassa hluti.

Viðvörðun: Hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing ef fullur skammtur var ekki gefinn.

6.7 Ef blóð eða vökvi er á stungustaðnum skaltu þrýsta hreinum bómullarhnoðra eða grisju varlega á húðina í 10 sekúndur.



Viðvörðun: Ekki nudda stungustaðinn.

Skref 7

Skráið inndælinguna og fargið hlutunum

7.1 Núna þegar þú hefur lokið inndælingunni skaltu skrá niður:

- stungustaðinn
- dagsetninguna
- vandamál sem komu upp
- lotunúmer lyfsins (er á merkimiða hettuglassins).



7.2 Fargaðu notuðu sprautunni og nálinni með öryggishlífinni á og hettuglasinu með millistykkinu áföstu í ílát fyrir oddhvassa hluti.



Viðvörðun: Geymdu ílátið fyrir oddhvassa hluti þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Viðvörðun: Ekki geyma ónotað lyf.

Viðvörðun: Ekki farga sprautunni eða hettuglasinu með heimilissorpi.

Ef þú ert ekki með förgunarílát fyrir oddhvassa hluti getur þú notað ílát sem ætlað er til heimilisnota sem er:

- Gert úr sterku plasti,
- Hægt er að loka þétt með stunguheldu loki sem hindrar oddhvassa hluti í að stingast út,
- Stendur upp á endann og er stöðugt við notkun.
- Lekur ekki og er
- Vandlega merkt að ílátið innihaldi hættulegan úrgang.

7.3 Þegar ílátið fyrir oddhvassa hluti er nánast fullt þarft þú að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um rétta förgun á ílátum fyrir oddhvassa hluti.

Viðvörðun: Ekki endurnýta förgunarílát fyrir oddhvassa hluti.