

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ 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

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Yuflyma 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 Yuflyma 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 líkamlega færni (physical function), þegar það er notað með metotrexati.

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum

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

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt

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

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu

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

Sóraliðbólga

Yuflýma er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstempandi 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 líkamlega færni (physical function).

Sóri

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

Skellusóri hjá börnum

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Crohns-sjúkdómur

Yuflyma 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

Yuflyma 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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Æðahjúpsbólga (uveitis)

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

Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Yuflyma 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 Yuflyma.

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

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

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

Skammtahlé

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

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

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

Ráðlagður skammtur Yuflyma fyrir sjúklinga með hryggikt, áslægan hryggbólgujúkdóm, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu, og sórliðbólgu 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 Yuflyma 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 Yuflyma 40 mg aðra hverja viku haft gagn af því að auka skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eftir aukningu á skammti (sjá kafla 5.1). Ef fullnægjandi svörun er náð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku má í kjölfarið minnka skammtinn í 40 mg aðra hvora viku.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Ráðlagður skammtur af Yuflyma fyrir fullorðna sjúklinga með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi á degi 1 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða sem tvær 40 mg inndælingar tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar á degi 15 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi). Tveimur vikum síðar (dagur 29) er haldið áfram með 40 mg skammt

vikulega eða 80 mg aðra hverja viku (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi). Halda má áfram sýklalyfjameðferð meðan á meðferð með Yuflyma stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að sjúklingurinn noti útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Yuflyma stendur.

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

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

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

Crohns sjúkdómur

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Yuflyma hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlega virkan Crohns sjúkdóm er 80 mg í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg í viku 2. Ef þörf er fyrir hraðari svörun við meðferð má gefa 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama deginum eða sem tvær 40 mg inndælingar á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á einum degi), að því gefnu að höfð sé í huga aukin 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 Yuflyma og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Yuflyma að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

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

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

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

Sáraristilbólga

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

Æðahjúpsbólga

Ráðlagður skammtur af Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma meðferðar.

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammti.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri

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

Tafla 1. Yuflyma 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.

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Yuflyma 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.

Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgu sjúkdómur þ.m.t. hryggikt

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

Skellusóri hjá börnum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Adalimumab 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.

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Tafla 5: Yuflyma skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu

Þyngd sjúklings	Innleiðsluskammtur	Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4*
< 40 kg	80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi) og 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)	40 mg aðra hverja viku

≥ 40 kg	• 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag í tvo daga í röð) og • 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi)	• 80 mg aðra hverja viku
--------------	--	--------------------------

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

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

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

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

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

Lyfjagjöf

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Yuflyma er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Sýkingar

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

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

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Yuflyma 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 göðum árangri hafa 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 Yuflyma.

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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Taugakerfi

TNF-blokkar, að adalimumabi meðtöldu, hafa verið tengdir mjög sjaldgæfum tilvikum um ný eða versnandi klínísk einkenni og/eða myndgreiningarvísbendingar um afmýlingarsjúkdóm (demyelinating disease) í miðtaugakerfi m.a. heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis) og sjóntaugarbólgu, og útlægan afmýlingarsjúkdóm m.a. Guillain-Barré heilkenni. Þeir sem ávísar lyfinu skulu gæta varúðar þegar íhuguð er notkun Yuflyma handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð.

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

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

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

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Yuflyma 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 könnunarrannsókn þar sem lagt var mat á notkun annars TNF-blokka, infliximabs, hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan langvinnan teppulungnasjúkdóm (COPD), var greint frá fleiri illkynja sjúkdómum, einkum í lungum og á höfuð- og hálssvæði, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi en hjá samanburðarsjúklingum. Allir sjúklingarnir höfðu reykt mikið.

Því skal gæta varúðar við notkun sérhvers TNF-blokka handa sjúklingum með COPD, sem og handa sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóm vegna mikilla reykinga.

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

Áhrif á blóðmynd

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, í tengslum við TNF-blokka. Greint hefur verið frá tilvikum um aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. klínískt marktækri frumufæð (t.d. blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð) í tengslum við 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 Yuflyma. Íhuga skal að hætta meðferð með Yuflyma hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

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

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

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

Hjartabilun

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

Sjálfsöfnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

Alvarlegar sýkingar sáust í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF-blokka, etanercept, án nokkurs viðbótar klíníks ávinnings, samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana í tengslum við samhliða meðferð með etanercepti og anakinra, gætu svipaðar

eiturverkanir einnig komið fram við samhliða notkun anakinra og annarra TNF-blokka. Því er ekki mælt með samhliða notkun adalimumabs og anakinra (sjá kafla 4.5).

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

Teppa í smágirni

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

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Natríuminnihald

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Adalimumab hefur verið rannsakað bæði hjá sjúklingum með iktsýki, sjálfvakta fjölliðagigt hjá börnum og sjúklingum með sórliðbólgu 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 það var notað eitt og sér. Notkun adalimumabs án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

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

Ekki er mælt með samhliða notkun adalimumabs 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 Yuflyma 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 síðusta adalimumabskammt á meðgöngu.

Brjóstagjöf

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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknum og opnum rannsóknum í allt að 60 mánuði eða lengur. Í rannsóknunum tóku þátt iktsýkisjúklingar með nýlegan

eða langvarandi sjúkdóm, sjúklingar með sjálfvakta liðagigt hjá börnum (sjálfvakta fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt), sem og sjúklingar með áslægan 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 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 getur 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, vanmyndunarbólðleysi, mið- og útlægum afmýlingarkvilla, einnig hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og Stevens-Johnson heilkenni.

Börn

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 7 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokkbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)
	Algengar	Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og

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

		blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi
Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun), mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) ¹⁾
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar:	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti

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

	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
Nýru og þvaggfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga,
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti ¹⁾
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning ²⁾
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sáragræðsla

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

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með 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 samanburðarrannsóknnum og opnum rannsóknnum hjá fullorðnum og börnum á adalimumabi hefur verið greint frá alvarlegum sýkingum (þ.m.t. banvænum sýkingum sem voru mjög sjaldgæfar) og hefur m.a. verið greint frá berklum (dreifberklum og berklum utan lungna) og ífarandi tækifærissýkingum (t.d. dreifðum sýkingum eða sýkingum utan lungna af völdum histoplasma, blastomyces, coccidioidomyces, pneumocystis, candida, aspergillus og listeria). Flest berklatilfellanna komu fram innan átta mánaða eftir að meðferð hófst og vera má að þetta endurspegli endurkomu dulins sjúkdóms.

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

Í rannsóknnum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknnum á adalimumabi við Crohns sjúkdómi hjá börnum sáust auk þess engir illkynja sjúkdómar hjá 192 sjúklingum með útsetningu í 498,1 sjúklingaár. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 77 börnum með útsetningu í 80,0 sjúklingaár á meðan á rannsókn á adalimumabi stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 93 börnum við útsetningu sem var 65,3 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggigt, áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu, sórliðbólgu, 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 sem tilkynnt var um u.þ.b.2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eitilæxli, eru um það bil 0,2 og 0,3 fyrir hver 1.000 meðferðarár, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

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

Sjálfsmótefni

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

Lifur og gall

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

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

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

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

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

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

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

Í samanburðarrannsóknum á 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, sást aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

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

Við allar ábendingarnar hjá sjúklingum með hækun á ALAT í klínískum rannsóknum var hækunin án einkenna og yfirleitt tímabundin og gekk til baka við áframhaldandi meðferð. Eftir markaðssetningu hefur þó einnig verið greint frá lifrabilun sem og minna alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi sem geta leitt til lifrabilunar eins og t.d. lifrabólgu m.a. 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 eiturverkanir komu fram í klínískum rannsóknum. Stærsti skammtur sem hefur verið metinn var endurtekin notkun 10 mg/kg í bláæð, sem er u.þ.b. 15 sinnum hærri en ráðlagður skammtur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á 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 cytokína 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, sáraristilbólgu og graftarmyndandi svitakirtlabólgu eftir meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNF α . Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

Iktsýki

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. Verkur á stungustað vegna adalimumabs 40 mg/0,4 ml var metinn í tveimur slembuðum, blindum víxlrannsóknum, yfir tvö tímabil, með virku samanburðarlyfi.

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

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 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 skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af 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/MTX aðra hverja viku í allt að 10 ár.

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

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

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsókna IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur. Fyrsti endapunktur RA rannsókna VI og VII var verkur á stungustað strax eftir inndælingu mælt samkvæmt 0 -10 cm á sjónrænum kvarða.

ACR svörun

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

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

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

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
6 mánuðir	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mánuðir	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mánuðir	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mánuðir	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2%

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

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat.

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

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat 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 hélt 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. 64 af þessum sjúklingum (79,0%) sýndu ACR 20 svörun; 56 af þessum sjúklingum (69,1%) sýndu ACR 50 svörun og 43 af þessum sjúklingum (53,1%) sýndu ACR 70 svörun.

Í RA rannsókn IV var ACR 20 svörun sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi auk hefðbundinnar meðferðar, tölfraðilega 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 9).

Tafla 9
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

Svörun	Metotrexat n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/metotrexat n = 268	p-gildi ^a	p-gildi ^b	p-gildi ^c
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 tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér (p < 0,001) og adalimumab eitt sér (p < 0,001) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð (p = 0,447). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, lauk 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

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

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

Tafla 10
Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III

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

^a metotrexat

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

^c Á grundvelli raðgreiningar

^d Þrengingarskor liðbils (Joint Space Narrowing).

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

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

	Metotrexat n = 257 (95% öryggisbil)	Adalimumab n = 274 (95% öryggisbil)	Adalimumab/ metotrexat n = 268 (95% öryggisbil)	p-gildi ^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 líkamleg færni

Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni voru metin á fyrirfram skilgreinda fyrsta endapunkti RA rannsóknar III, í viku 52, með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir

með adalimumabi í öllum rannsóknunum fjórum styðja þessar niðurstöður með tölfræðilega marktæku PCS skori (physical component summary scores) ásamt tölfræðilega marktæku sársauka- og lífsþróttarskori (pain and vitality domain scores) fyrir 40 mg aðra hverja viku. Tölfræðilega marktækt minni þreyta, mæld með FACIT-skori (functional assessment of chronic illness therapy), kom fram í þeim þremur rannsóknum þar sem þetta var metið (RA rannsóknir I, III og IV).

Í RA rannsókn III hélst ávinningur hjá flestum sjúklingum hvað varðar líkamlega færni 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 líkamleg færni út meðferðarárin 10.

Verkur á stungustað

Í samantekt á víxlrannsóknunum RA VI og VII var tölfræðilega marktækur munur á verk á stungustað strax eftir lyfjagjöf milli adalimumabs 40 mg/0,8 ml og adalimumabs 40 mg/0,4 ml (meðalskor skv. sjónrænum kvarða 0 -10 cm var 3,7 cm á móti 1,2 cm, $P < 0,001$). Þetta sýndi að miðgildi 84% minnkun á verk á stungustað.

Áslægur hryggbólgujúkdómur

Hryggikt

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

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

Tafla 12

Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri hryggiktarrannsókn - Rannsókn I Minnkun einkenna

Svörun	Lyfleysa N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^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		

Svörun	Lyfleysa N = 107	Adalimumab N = 208
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 hryggbólgujúkdómur, án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu.

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

Rannsókn nr-axSpA I

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

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

Tafla 13
Verkunarsvörun í lyfleysustýrðri rannsókn nr-axSpA I

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%***

Tvíblind rannsókn Svörun í viku 12	Lyfleysa N = 94	Adalimumab N = 91
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 Assessment of SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

^e n = 91 lyfleysa og n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 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 hélst bati á einkennum við meðferð með adalimumabi út viku 156.

Hömlun bólgu

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

Lífsgæði og líkamleg færni

Heilsutengd lífsgæði og líkamleg færni var metið með HAQ-S og SF-36. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom í ljós á heildarskori, samkvæmt HAQ-S og SF-36 Physical Component Score (PCS) frá upphafi rannsóknarinnar til viku 12, samanborið við lyfleysu. Bati á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni hélst meðan á opnu framhaldsrannsókninni stóð framyfir viku 156.

Rannsókn nr-axSpA II

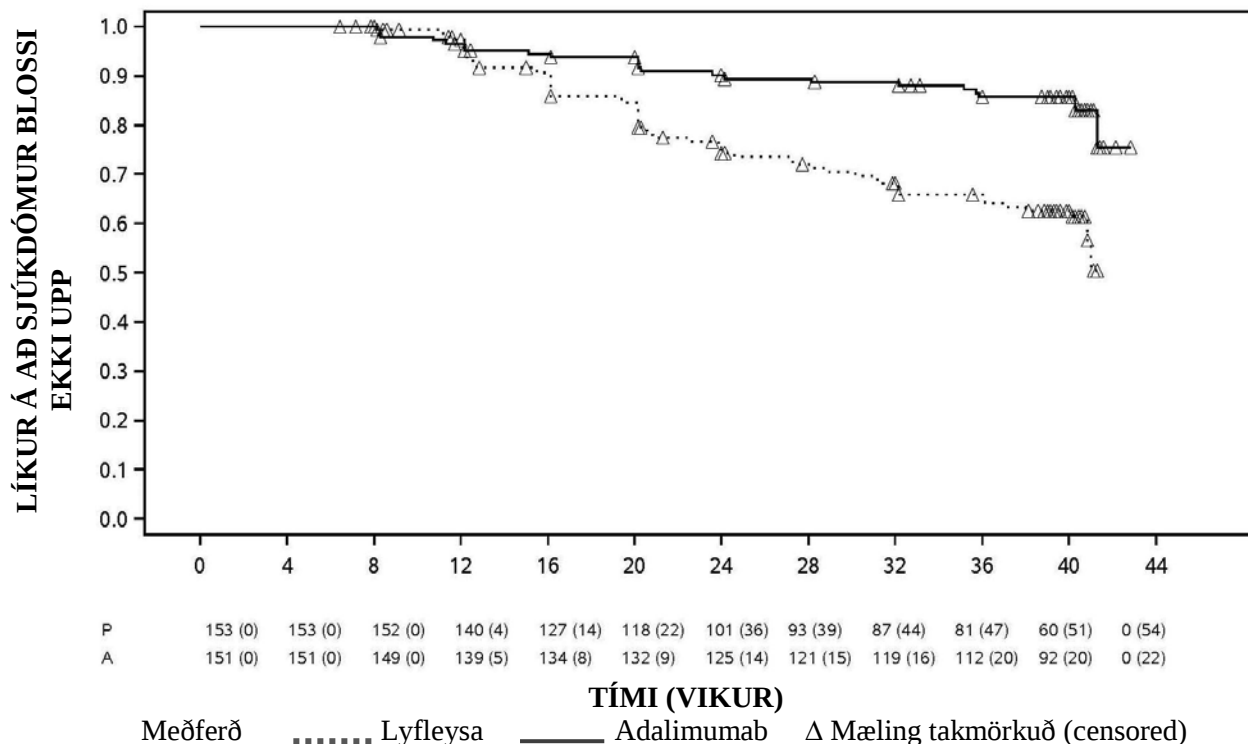
673 sjúklingar með virkan nr-axSpA (í upphafi rannsóknar var virkniskor sjúkdómsins [BASDAI] að meðaltali 7,0) sem höfðu ófullnægjandi svörun við ≥ 2 bólgueyðandi gigtarlyfjum, eða óþol eða með frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum tóku þátt í opna tímabili rannsóknar nr-axSpA II þar sem þeir fengu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

Sjúklingarnir voru einnig með áþreifanlegar vísbendingar um bólgu í spjaldlið eða hrygg við segulómun eða hækkað hs-CRP. Sjúklingar sem náðu viðvarandi sjúkdómshléi í a.m.k 12 vikur (N = 305) (ASDAS < 1,3 í vikum 16, 20, 24 og 28) á opna tímabilinu var síðan slembiraðað og fengu annaðhvort áframhaldandi meðferð með 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 blossomar upp í rannsókn nr-axSpA II



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

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

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

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

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

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Sjúkdómur blossomar 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

Sóraliðbólga

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

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

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

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

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

* p < 0,05 fyrir allan samanburð milli adalimumabs og lyfleysu N/A Á ekki við

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 íktsýki).

Meðferð með adalimumabi hægði á framgangi vefjaskemmda í liðum útlima 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 líkamlegri færni metna með HAQ og bætt SF 36 (Short Form Health Survey), miðað við lyfleysu í viku 24. Bætt líkamleg færni 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% sjúklinga sem voru valdir í sórarannsóknir I og II höfðu áður fengið almenna meðferð eða ljósameðferð. Öryggi og verkun adalimumabs var einnig rannsakað í slembaðri tvíblindri rannsókn (sórarannsókn III) hjá fullorðnum sjúklingum, sem komu til greina fyrir altæka meðferð, með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum.

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með $\geq$ PASI 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 $\geq$ PASI 50 svörun 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 16 og 17).

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

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

	Lyfleysa N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 814 n (%)
^a Hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 svörun var leiðrétt fyrir rannsóknarsetur (centre-adjusted rate).		
^b $p < 0.001$, adalimumab borið saman við lyfleysu		

Tafla 17
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 borið saman við lyfleysu			
^b $p < 0.001$ adalimumab samanborið við metotrexat			
^c $p < 0,01$, adalimumab borið saman við lyfleysu			
^d $p < 0.05$ adalimumab samanborið við metotrexat			

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

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

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

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

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

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

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu hjá 217 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 18). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA $\geq$ 10% (60% sjúklinga) og BSA < 10% og $\geq$ 5%) (40% sjúklinga).

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

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N = 108	adalimumab 40 mg 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 borið saman 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).

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

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

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

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

Klínísk svörun

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

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

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

	HS rannsókn I		HS rannsókn II	
	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega
HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% Minnkun á verk í húð ^b	N = 109	N = 122	N = 111	N = 105
	27 (24,8%)	34 (27,9%)	23 (20,7%)	48 (45,7%)*
^a * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab borið saman við lyfleysu Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað. ^b Hjá sjúklingum með upphafsskor ≥ 3 eða herra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 - 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér.				

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

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

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

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

	Lyfleysa (meðferð hætt) N = 73	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 70	Adalimumab 40 mg vikulega N = 70
Vika 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vika 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a	Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumab 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð.		
^b	Sjúklingar sem uppfylltu sértæk skilmerki rannsóknaráætlunar um missi svörunar eða engan bata þurftu að hætta í rannsóknunum og voru taldir ekki svara meðferð.		

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

Meðal sjúklinga sem hættu á meðferð með adalimumabi í viku 12 í rannsóknum HS-I og HS-II varð HiSCR hlutfallið aftur, 12 vikum eftir að meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega var hafin að nýju, með svipuð gildi og áður en meðferð var hætt (56,0%).

Crohns sjúkdómur

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

Lagt var mat á hvenær klínískt sjúkdómshlé (skilgreint sem CDAI < 150) náðist í tveimur rannsóknum, CD rannsókn I (CLASSIC I) og CD rannsókn II (GAIN). Í CD rannsókn I var 299 sjúklingum, sem ekki höfðu áður fengið TNF-blokka, slembiraðað í einn af fjórum meðferðarhópum: Lyfleysa í viku 0 og viku 2, 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. 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 adalimumabi samanborið við lyfleysu

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

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

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

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

**p < 0.02 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

Lífsgæði

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

Sáraristilbólga

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

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

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

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

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

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

	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku
Vika 52	N = 246	N = 248
klínísk svörun	18%	30%*
klínískt sjúkdómshlé	9%	17%*

	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku
Vika 52	N = 246	N = 248
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 endaþarmi [RBS] eða algilt RBS 0 eða 1.

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

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

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

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

Tíðni sjúkráhúsinnlagna

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

Lífsgæði

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

Æðahjúpsbólga

Öryggi og verkun 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 prednisóni 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 prednisóni 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).

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

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarrestri hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 24). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarrests samanborið við lyfleysu (sjá mynd 2).

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

Greining meðferðar	N	Brestur N (%)	Miðgildi tími til meðferðarrests (mánuðir)	Áhættuhlutfalla	95% Öryggisbil HRaa	p-gildib
tími til meðferðarrests í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I grunngreining (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 í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II grunngreining (ITT)						
lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

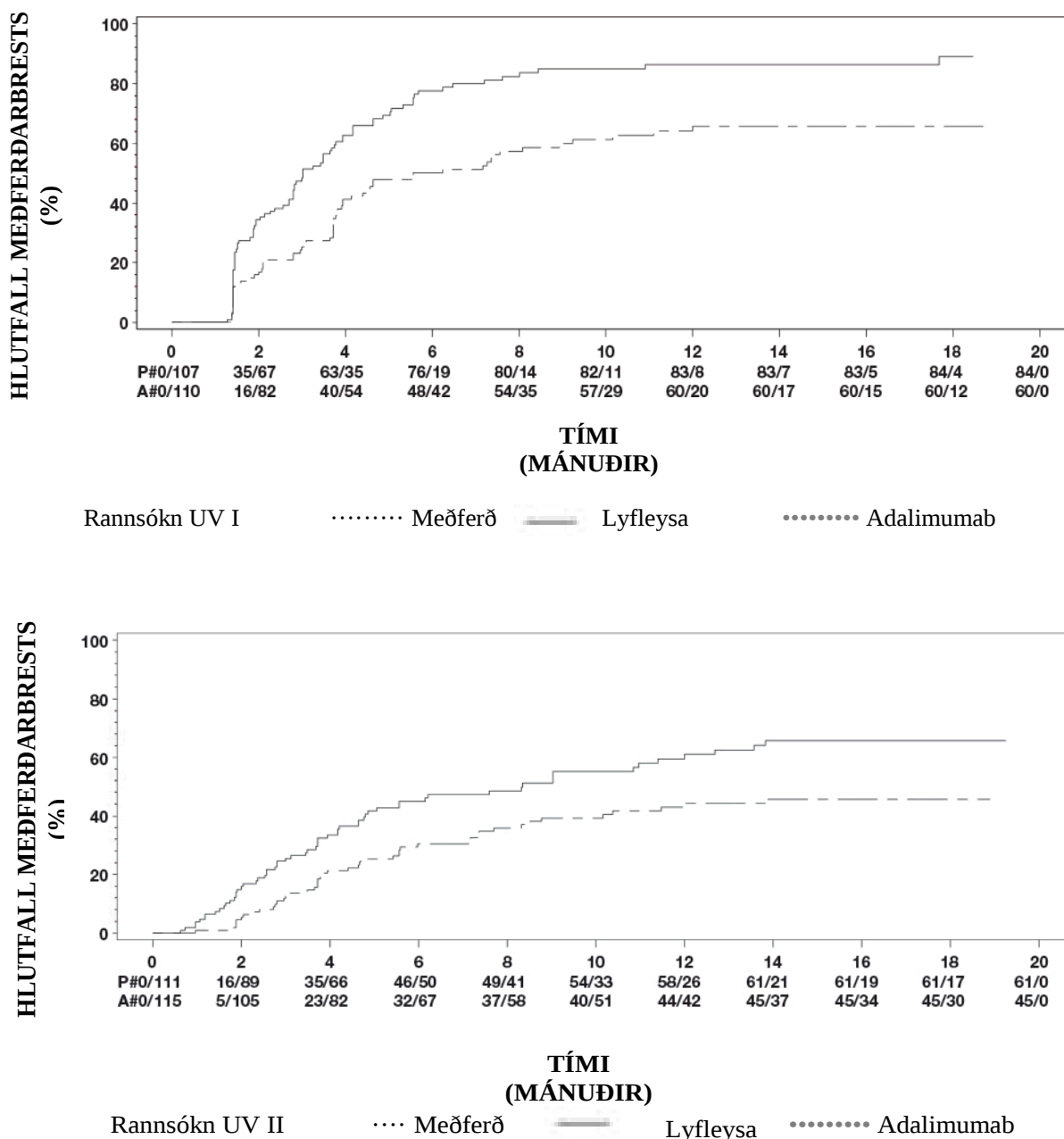
Athugið: Meðferðarrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

^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 fékk tilvik.

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



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

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

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum án samanburðar, UV I og UV II voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávika eða fylgikvilla í tengslum við sjó nukvilla af völdum sykursýki, vegna dreraðgerðar eða glerhlaupsnáms) og voru útilokaðir frá aðalrannsókn á verkun. Af þeim 364 sem eftir voru, náðu 269 matshæfir sjúklingar (74%) 78 vikum af opinni adalimumab meðferð. Samkvæmt upplýsingum sem safnað var (observed data approach) voru 216 (80,3%) í sjúkdómshléi (engar virkar bólguskemmdir, AC-frumu stig $\leq 0,5+$, VH stig $\leq 0,5+$) með samtímis steraskammt $\leq 7,5$ mg á dag og 178 (66,2%) voru í sjúkdómshléi án stera. BCVA var annaðhvort bætt eða viðhaldið (versnun sem nemur < 5 stöfum) hjá 88,6% augna í viku 78.

Upplýsingum sem safnað var eftir viku 78 voru almennt í samræmi við þessar niðurstöður en fjöldi skráðra sjúklinga fækkaði eftir þennan tíma. Meðal þeirra sjúklinga sem hættu rannsókninni, hættu samtals 18% vegna aukaverkana og 8% vegna ófullnægjandi svörunar við adalimumab meðferð.

Lífsgæði

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

Ónæmingargeta

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

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í iktsýkirannsóknum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurrannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1.053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

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 rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólguþæfandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m² upp að hámarksskammti 40 mg adalimumabs aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 25.

Tafla 25

Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum

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

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

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

Hópur	Metotrexat		Án metotrexat	
Fasi				
Opinn innleiðsluhluti 16 vikur				
Barna ACR 30 svörun (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Verkun-niðurstöður				
Tvíblint 32 vikur	Adalimumab/ 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 rannsóknartímenn. Alls fengu 19 einstaklingar meðferð í 6 ár eða lengur, af þeim voru 11 á aldrinum 4 til 12 ára og 8 á aldrinum 13 til 17 ára við upphaf rannsóknarinnar.

Heildarsvörun var almennt betri og færri sjúklingar mynduðu mótefni þegar þeir voru meðhöndlaðir með adalimumabi og metotrexati samhliða samanborið við adalimumab eitt og sér. Miðað við þessar niðurstöður er notkun Yuflyma 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 bólguæyðandi 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 tvíblindra hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki

er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunnildi að 12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við 11,6% (50,0 % að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata (samt ekki marktækan) í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR 50 svörun og barna ACR 70 svörun.

Skellusóri hjá börnum

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

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

Tafla 27
Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

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

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

Tafla 28 Viðhaldsskammtur

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

Verkun

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

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

Tafla 29 CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038
* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.			

Tafla 30 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða notkun ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku	P 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 hjá börnum

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

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

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

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

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

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

Niðurstöður verkunar

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

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir adalimumab kemur fram í töflu 31.

Tafla 31: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

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

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

Tafla 32: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

	Adalimumab^a Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab^b Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
--	---	--

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

Viðbótar könnunarendapunktur verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 33).

Tafla 33: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI

	Vika 8	
	Adalimumab ^a Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1 N=30	Adalimumab ^{b,c} Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1 N=47
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Vika 52	
	Adalimumab ^d Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab ^e Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 ^c Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku Aths. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6 Aths. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana Aths. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52		

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

Lífsgæði

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

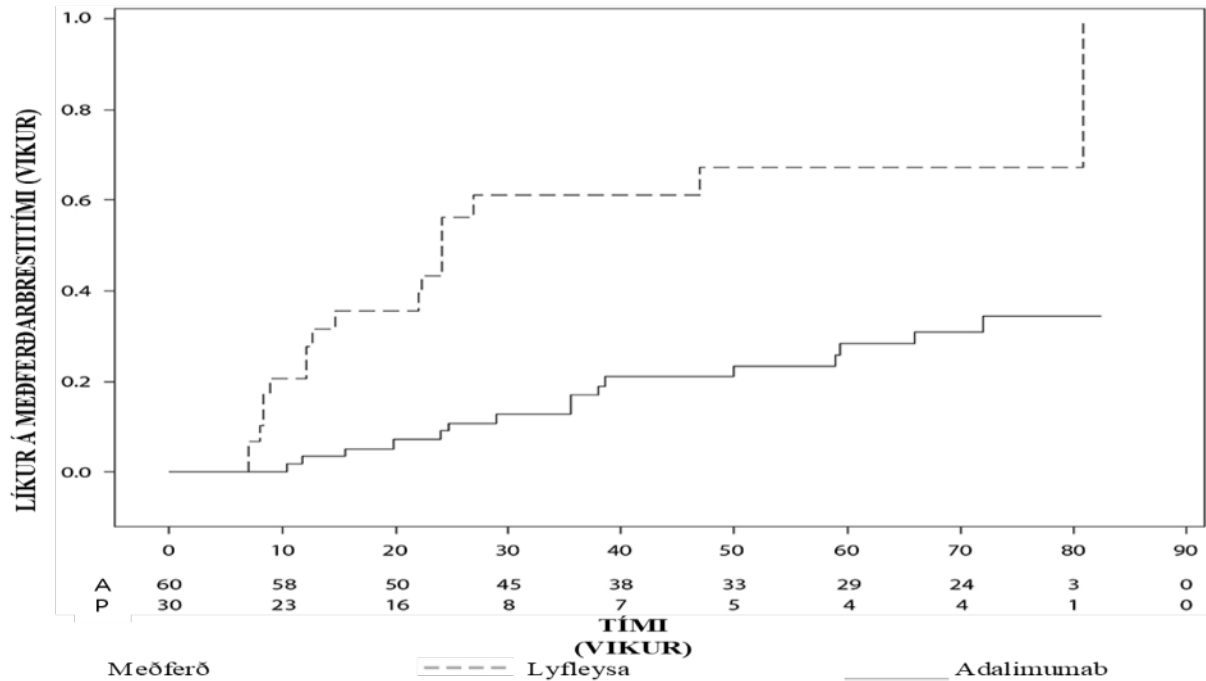
Öryggi og verkun adalimumabs var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar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

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

Klínísk svörun

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

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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

Frásog og dreifing adalimumabs var hægt eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð og hámarksþéttni í sermi náðist um 5 dögum eftir gjöf. Algilt (absolute) aðgengi adalimumabs eftir gjöf staks 40 mg skammts undir húð, metið úr þremur rannsóknum, var að meðaltali 64%. Eftir gjöf stakra skammta á bilinu 0,25 til 10 mg/kg, í bláæð, var 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 helmingunartímans var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31 -96% þess sem var í sermi.

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

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

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

Eftir gjöf 24 mg/m² (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda líðagigt 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 hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu, var meðallágþéttni ($\pm$ SD) við jafnvægi í viku 68 $8,0 \pm 4,6$ $\mu\text{g/ml}$.

Hjá fullorðnum sórasjúklingum var lægsta þéttni við jafnvægi 5 $\mu\text{g/ml}$ við 40 mg adalimumab einlyfjameðferð aðra hverja viku.

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

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

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

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur adalimumab í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5.5 $\mu\text{g/ml}$ á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumab 80 mg í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 $\mu\text{g/ml}$ á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 $\mu\text{g/ml}$ 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 $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

lágildi adalimumab-þéttni í sermi við jafnvægi að meðaltali ($\pm$ staðalfrávik) $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ í viku 52.

Hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu, leiddi 80 mg hleðsluskammtur af adalimumabi í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku frá og með viku 1, til um það bil 8 til 10 $\mu\text{g/ml}$ meðaltalsþéttni við jafnvægi.

Útsetning fyrir adalimumabi við æðahjúpsbólgu hjá börnum var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermi byggt á lyfjahvörfum fyrir aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

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

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakinn fjölleiðagigt 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 hámarkslíkum á PedACR 50 svörun (EC_{50}) var 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1 - 6 $\mu\text{g/ml}$).

Samband útsetningar og svörunar, og þéttni adalimumabs og verkun hjá börnum með alvarlegan langvinnan skellusóra var staðfest fyrir PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki, í sömu röð. PASI 75 og PGA ekkert eða í lágmarki jókst með aukinni þéttni adalimumabs, bæði með svipað, sýnilegt EC_{50} um það bil 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI 0,4 - 47,6 og 1,9 - 10,5, í sömu röð).

Brotthvarf

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

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ediksýra
Natríumasetat trínhýdrat
Glýcín
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka Yuflyma áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 31 sólarhringa samfleytt. Sprautuna eða lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 31 sólarhringa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

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

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn

Sprautan er úr gleri af tegund I með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

- 1 áfylltri sprautu með nálarvörn (0,4 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.
- 2 áfylltum sprautum með nálarvörn (0,4 ml af sæfðri lausn) hvor ásamt 1 sprittþurrku.
- 4 áfylltum sprautum með nálarvörn (0,4 ml af sæfðri lausn) hver ásamt 1 sprittþurrku.
- 6 áfylltum sprautum með nálarvörn (0,4 ml af sæfðri lausn) hver ásamt 1 sprittþurrku.

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna til notkunar fyrir sjúklinga sem inniheldur áfyllta sprautu. Sprautan innan í lyfjapennanum er úr gleri af tegund 1 með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með

nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. febrúar 2021

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

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver 0,8 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu inniheldur 80 mg af adalimumabi.

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver 0,8 ml stakur skammtur í áfylltum lyfjapenna inniheldur 80 mg af adalimumabi.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Yuflyma 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 Yuflyma 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 líkamlega færni (physical function), þegar það er notað með metotrexati.

Sóri

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Crohns-sjúkdómur

Yuflyma 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

Yuflyma 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

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

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Æðahjúpsbólga (uveitis)

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

Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í greiningu og meðferð á þeim sjúkdómum sem Yuflyma er ætlað til meðferðar við á að hefja og hafa eftirlit með meðferð með Yuflyma. Augnlæknum er ráðlagt að

ráðfæra sig við viðeigandi sérfræðing áður en hefja á Yuflyma meðferð (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá meðferð með Yuflyma eiga að fá sérstakt áminningarkort.

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

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

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur Yuflyma 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 Yuflyma.

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

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

Sóri

Ráðlagður skammtur af Yuflyma 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. Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu og/eða í áfylltum lyfjapenna er fánlegt fyrir viðhaldsskammt.

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

Eftir 16 meðferðarvikur geta sjúklingar með ófullnægjandi svörun við Yuflyma 40 mg aðra hverja viku haft gagn af því að auka skammtinn í 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun eftir aukningu á skammti (sjá kafla 5.1). Ef fullnægjandi svörun er náð með 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku má í kjölfarið minnka skammtinn í 40 mg aðra hvora viku.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Ráðlagður skammtur af Yuflyma fyrir fullorðna sjúklinga með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er 160 mg í upphafi á degi 1 (gefið sem tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða sem ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), fylgt eftir með 80 mg tveimur vikum síðar á degi 15. Tveimur vikum síðar (dagur 29) er haldið áfram með 40 mg skammt vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Halda má áfram sýklalyfjameðferð meðan á meðferð með Yuflyma stendur ef þörf krefur. Mælt er með því að sjúklingurinn noti útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á meinsemdir af völdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu meðan á meðferð með Yuflyma stendur.

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

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

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

Crohns sjúkdómur

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Yuflyma hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlega virkan Crohns sjúkdóm er 80 mg í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg í viku 2. Ef þörf er fyrir hraðari svörun við meðferð má gefa 160 mg í viku 0 (gefið sem tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða sem ein 80 mg inndæling á dag, tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg í viku 2, að því gefnu að höfð sé í huga aukin 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 Yuflyma og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Yuflyma að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

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

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

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

Sáraristilbólga

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

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

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

Æðahjúpsbólga

Ráðlagður skammtur af Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma meðferðar.

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammti.

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Börn

Skellusóri hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Yuflyma hjá börnum með skellusóra á aldrinum 4-17 ára. Ráðlagður skammtur af Yuflyma er að hámarki 40 mg í hverjum skammti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Yuflyma fyrir sjúklinga með Crohns sjúkdóm á aldrinum 6 til 17 ára er byggður á líkamspyngd (tafla 1). Yuflyma er gefið undir húð.

Tafla 1. Adalimumab skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

Þyngd sjúklunga	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.

Sáraristilbólga hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Yuflyma fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára með sáraristilbólgu er byggður á líkamsþyngd (tafla 2). Yuflyma er gefið undir húð.

Tafla 2: Yuflyma skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu

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

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

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Ráðlagður skammtur af Yuflyma fyrir börn með æðahjúpsbólgu 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 3). Yuflyma er gefið undir húð.

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

Tafla 3. Yuflyma skammtur 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 Yuflyma meðferð er hafin má gefa 40 mg hleðsluskammt fyrir sjúklinga < 30 kg eða 80 mg fyrir sjúklinga ≥ 30 kg einni viku áður en viðhaldsmeðferð hefst. Klínískar upplýsingar um notkun adalimumab hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

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

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

Lyfjagjöf

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

Ítarlegar notkunarleiðbeiningar eru í fylgiseðlinum.

Yuflyma er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Sýkingar

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

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

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Yuflyma 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 hafa 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 Yuflyma.

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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma 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 Yuflyma handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 eítílfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF-blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eítílæxla, 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 eítílæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eítílæxlum, 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 eítílæxli. 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-frumueítílæxla í lifur og milta hafa sést hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígna sjúkdómshættu og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueítílæxla í lifur og milta með adalimumabi hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu af samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og Yuflyma. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueítílæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Yuflyma (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 Yuflyma hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Rannsaka á alla sjúklinga fyrir meðferð og meðan á meðferð með Yuflyma 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 könnunarrannsókn 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 reyklinga.

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

Áhrif á blóðmynd

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um blóðfrumnafæð, þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi, í tengslum við TNF-blokka. Greint hefur verið frá tilvikum um aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. klínískt marktækri frumufæð (t.d. blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð) í tengslum við 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 Yuflyma. Íhuga skal að hætta meðferð með Yuflyma hjá sjúklingum með staðfest blóðmyndarfrávik sem skipta máli.

Bólusetningar

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

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

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

Hjartabilun

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

Sjálfsöfnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemplandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

Skurðaðgerðir

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

Teppa í smágirni

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

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Natríuminnihald

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

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

Ekki er mælt með samhliða notkun adalimumabs og abatacept (sjá kafla 4.4 „Samhliða notkun sjúkdómstempandi 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 Yuflyma 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 Chrohns sjúkdómi. Enginn greinilegur munur var milli kvenna sem fengu meðferð með adalimumabi og sem fengu ekki meðferð hvað varðar aukaendapunktana sjálfkrafa fósturlát, minniháttar fæðingargallar, fyrirburðarfæðing, fæðingarstærð og alvarlegar eða tækifærissýkingar og hvorki var greint frá andvana fæðingum né illkynja sjúkdómum. Túlkun þessara gagna gæti hafa orðið fyrir áhrifum af aðferðarfræðilegum takmörkunum rannsóknarinnar, þ.á m. litlu úrtaki og hönnun án slembiröðunar.

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

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

Adalimumab getur farið yfir fylgju og borist í sermi ungbarna mæðra, sem fá adalimumab á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingar. Ekki er mælt með því að gefa ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði, lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðusta 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 brjóstamjólki í þéttinni 0,1% til 1% af þéttni í sermi móður. Immunoglobulin G prótein sem gefin eru til inntöku gangast undir próteinsundrun í þörmum og hafa lélegt aðgengi. Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbarn á brjósti. Þess vegna má nota Yuflyma 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

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

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

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

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum adalimumabs. TNF-hemlar eins og adalimumab hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur 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 4 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 4. Aukaverkanir

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

	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og mycobacterium avium complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**.
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾ , Kaposi-sarkmei
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
	Sjaldgæfar	Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpur
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi*	Algengar	Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
	Sjaldgæfar	Sarklíki ¹⁾ , æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi ¹⁾
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðfituhækkun
	Algengar	Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð
Geðræn vandamál	Algengar	Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi

Taugakerfi*	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun), mígreni, þrýstingur á taugarót
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall ¹⁾ , skjálfti, taugakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) ¹⁾
Augu	Algengar	Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga
	Sjaldgæfar	Tvísýni
Eyru og vöndarhús	Algengar	Svimi
	Sjaldgæfar	Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum
Hjarta*	Algengar	Hraðsláttur
	Sjaldgæfar	Hjartadrep ¹⁾ , hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar:	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek ¹⁾ , milliveflungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum ¹⁾

Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir, ógleði og uppköst
	Algengar	Blæðingar frá meltingarvegi, meltingartruflanir, vélindabakflæði, sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur)
	Sjaldgæfar	Brisbólga, kyngingartregða, andlitsbjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Gatmyndun í þörmum ¹⁾
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga, endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ , sjálfsnæmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabílin 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 (palmopplantar pustular psoriasis)) ¹⁾ , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem), brotnar neglur, ofsviti, hárlos ¹⁾ , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ¹⁾ , Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ , húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	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
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning ²⁾
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sáragræðsla

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

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi, einkenni frá stungustað (roða og/eða kláða, blæðingu, verk eða prota),

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjöliliðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingaár. Í rannsóknum á adalimumabi við Crohns sjúkdómi hjá börnum sáust auk þess engir illkynja sjúkdómar hjá 192 sjúklingum með útsetningu í 498,1 sjúklingaár. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 77 börnum með útsetningu í 80,0 sjúklingaár á meðan á rannsókn á adalimumabi stóð hjá börnum með langvinnan skellusóra. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 93 börnum við útsetningu sem var 65,3 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með sáraristilbólgu. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggigt, áslægan hryggbólgu sjúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu, soralíðbólgu, sóra, graftarmyndandi svitakirtlabólgu, Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og æðahjúpsbólgu, sáust illkynja sjúkdómar, aðrir en eitilæxli og húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli, í hlutfallinu (95% öryggisbil) 6,8 (4,4; 10,5) fyrir hver 1.000 sjúklingsár, hjá 5.291 sjúklingi sem fékk meðferð með 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 sem tilkynnt var um u.þ.b.2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eitilæxli, eru um það bil 0,2 og 0,3 fyrir hver 1.000 meðferðarár, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

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

Sjálfsmótefni

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

Lifur og gall

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

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

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

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

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

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

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

Í 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, sást aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

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

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

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.

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á 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 cytokína 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 fjöliliðagigt, sjúklingum með Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu og graftarmyndandi svitakirtlabólgu eftir meðferð með adalimumabi. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNF α . Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

Verkun og öryggi

Iktsýki

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. Verkur á stungustað vegna adalimumabs 40 mg/0,4 ml var metinn í tveimur slembuðum, blindum víxlrannsóknum, yfir tvö tímabil, með virku samanburðarlyfi.

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

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 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 skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af 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/MTX aðra hverja viku í allt að 10 ár.

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

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

Hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun í viku 24 eða 26 var fyrsti endapunktur RA rannsókna I, II og III og annar endapunktur RA rannsóknar IV. Fyrsti endapunktur í RA rannsókn V var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 50 svörun í viku 52. RA rannsóknir III og V höfðu til viðbótar fyrsta endapunkt eftir 52 vikur, sem var töf á framvindu sjúkdóms (skv. myndgreiningu). Í RA rannsókn III voru breytingar á lífsgæðum einnig fyrsti endapunktur. Fyrsti endapunktur RA rannsókna VI og VII var verkur á stungustað strax eftir inndælingu mælt samkvæmt 0 -10 cm á sjónrænum kvarða.

ACR svörun

Hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi og náðu ACR svörun 20, 50 og 70 var í samræmi milli RA rannsókna I, II og III. Niðurstöður fyrir 40 mg aðra hverja viku eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5
ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu
(Hlutfall sjúklinga)

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

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

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat.

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

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat 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 hélt 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í 10 ár. 64 af þessum sjúklingum (79,0%) sýndu ACR 20 svörun; 56 af þessum sjúklingum (69,1%) sýndu ACR 50 svörun og 43 af þessum sjúklingum (53,1%) sýndu ACR 70 svörun.

Í RA rannsókn IV var ACR 20 svörun sjúklinga sem fengu meðferð með adalimumabi auk hefðbundinnar meðferðar, tölfraðilega 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 6).

Tafla 6
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 koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð ($p = 0,447$). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, lauk 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í RA rannsókn III, þar sem sjúklingar sem fengu adalimumab höfðu að meðaltali verið með iktsýki í um það bil 11 ár, voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori og þáttum þess (change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components), úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score [JSN]). Eftir 6 og 12 mánuði sást marktækt minni versnun sjúkdómsins, staðfest með myndgreiningu, hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 7).

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

Tafla 7
Meðaltalsbreytingar samkvæmt myndgreiningu á 12 mánuðum í RA rannsókn III

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

^a metotrexat

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

^c Á grundvelli raðgreiningar

^d Þrengingarskor liðbils (Joint Space Narrowing).

Í RA rannsókn V voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori (sjá töflu 8).

Tafla 8
Meðaltalsgildi breytinga eftir 52 vikur í RA rannsókn V, samkvæmt myndgreiningu

	Metotrexat n = 257 (95% öryggisbil)	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 líkamleg færni

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

Í RA rannsókn III hélst ávinningur hjá flestum sjúklingum hvað varðar líkamlega færni 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 líkamleg færni út meðferðarárin 10.

Verkur á stungustað

Í samantekt á víxlrannsóknunum RA VI og VII var tölfræðilega marktækur munur á verk á stungustað strax eftir lyfjagjöf milli adalimumabs 40 mg/0,8 ml og adalimumabs 40 mg/0,4 ml (meðalskor skv. sjónrænum kvarða 0 -10 cm var 3,7 cm á móti 1,2 cm, $P < 0,001$). Þetta sýndi að miðgildi 84% minnkun á verk á stungustað.

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

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með $\geq$ PASI 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 $\geq$ PASI 50 svörun 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 sórarannsóknunum voru hæfir til að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn þar sem adalimumab var gefið í að minnsta kosti 108 vikur til viðbótar.

Í sórarannsóknunum I og II var aðalendapunktur hlutfall sjúklinga sem höfðu náð PASI 75 svörun frá upphafsgildi í 16. viku (sjá töflur 9 og 10).

Tafla 9
Sórarannsókn I (REVEAL) - Verkun eftir 16 vikur

	Lyfleysa N = 398 n (%)	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/að lágmarki	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 borið saman við lyfleysu		

Tafla 10
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 borið saman við lyfleysu ^b $p < 0.001$ adalimumab samanborið við metotrexat ^c $p < 0,01$, adalimumab borið saman við lyfleysu ^d $p < 0.05$ adalimumab samanborið við metotrexat			

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

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

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

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

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

Í sóra rannsókn III (REACH) voru borin saman öryggi og verkun adalimumabs til samanburðar við lyfleysu í 72 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn langvinnan skellusóra auk sóra á höndum og/eða fótum. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumabi sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 16 vikur. Í viku 16 reyndust 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 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 11). 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 11
Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur

Endapunktur	Vika 16 Samanburður við lyfleysu		Vika 26 Samanburður við lyfleysu		Vika 52 Opinn hluti rannsóknar
	Lyfleysa N = 108	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 borið saman 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).

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

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

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

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

Klínísk svörun

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

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

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

	HS rannsókn I		HS rannsókn II	
	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega	Lyfleysa	Adalimumab 40 mg vikulega
HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% Minnkun á verk í húð ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*
^a *P < 0,05, ***P < 0,001, adalimumab borið saman við lyfleysu Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað. ^b Hjá sjúklingum með upphafsskor ≥ 3 eða herra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 - 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér.				

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

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

Hjá sjúklingum með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumabi 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð var HiSCR hlutfall í viku 36 herra hjá sjúklingum sem héldu áfram á vikulegri meðferð með adalimumabi en hjá sjúklingum þar sem tíðni skammta var lækkuð í aðra hvora viku eða hjá þeim þar sem meðferð var hætt (sjá töflu 13).

Tafla 13
Hlutfall sjúklinga^a sem náðu HiSCR^b í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumabi í viku 12

	Lyfleysa (meðferð hætt) N = 73	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 70	Adalimumab 40 mg vikulega N = 70
Vika 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vika 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Sjúklingar með að minnsta kosti hlutasvörun við adalimumab 40 mg vikulega eftir 12 vikna meðferð. ^b Sjúklingar sem uppfylltu sértæk skilmerki rannsóknaráætlunar um missi svörunar eða engan bata þurftu að hætta í rannsóknunum og voru taldir ekki svara meðferð.			

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

Meðal sjúklinga sem hættu á meðferð með adalimumabi í viku 12 í rannsóknum HS-I og HS-II varð HiSCR hlutfallið aftur, 12 vikum eftir að meðferð með adalimumabi 40 mg vikulega var hafin að nýju, með svipuð gildi og áður en meðferð var hætt (56,0%).

Crohns sjúkdómur

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

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

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

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

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

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

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

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

	Lyfleysa	40 mg adalimumab aðra hverja viku	40 mg adalimumab vikulega
Vika 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klínískt sjúkdómshlé	17%	40%*	47%*
Klínísk svörun (CR-100)	27%	52%*	52%*
Sjúklingar í 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 notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

Lífsgæði

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

Sáraristilbólga

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

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

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

Sjúklingar sem fengu innleiðingu með 160/80 mg af adalimumabi náðu tölfræðilega marktækt oftari prósentum, klínísku sjúkdómshléi í viku 8 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 16.

Tafla 16
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 rannsóknum UC-I og UC-II fengu val um að halda áfram í opinni langtíma framhaldsrannsókn (UC III). Eftir meðferð í 3 ár með adalimumabi voru 75% (301/402) enn í klínísku sjúkdómshléi samkvæmt Mayo hlutaskori.

Tíðni sjúkráhúsinnlagna

Tíðni sjúkráhúsinnlagna af hvaða orsök sem er og UC tengdra sjúkráhúsinnlagna var lægri í viku 52 í rannsóknum UC-I og UC-II fyrir hópinn sem var meðhöndlaður með adalimumabi samanborið við lyfleysuhópinn. Fjöldi sjúkráhúsinnlagna af hvaða orsök sem er var 0,18 sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,26 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

Sambærilegar tölur fyrir UC tengdar sjúkráhúsinnlagnir voru 0,12 sjúkráhúsinnlagnir á hvert sjúklingaár fyrir hópinn sem meðhöndlaður var með adalimumabi samanborið við 0,22 sjúklingaár fyrir lyfleysuhópinn.

Lífsgæði

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

Æðahjúpsbólga

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

Rannsóknin UV I lagði mat á 217 sjúklinga með virka æðahjúpsbólgu þrátt fyrir meðferð með barksterum (10 til 60 mg/dag af prednisón til inntöku). Allir sjúklingar fengu tveggja vikna staðlaðan skammt 60 mg/dag af prednisóni 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 prednisóni 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).

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

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfraðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarrestri hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 17). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarrests samanborið við lyfleysu (sjá mynd 1).

Tafla 17
Tími til meðferðarrests í rannsóknum UV I og UV II

Greining meðferðar	N	Brestur N (%)	Miðgildi tími til meðferðarrests (mánudir)	Áhættuhlutfalla	95% Öryggisbil HRaa	p-gildib
tími til meðferðarrests í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I grunngreining (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 í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II
grunngreining (ITT)**

lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

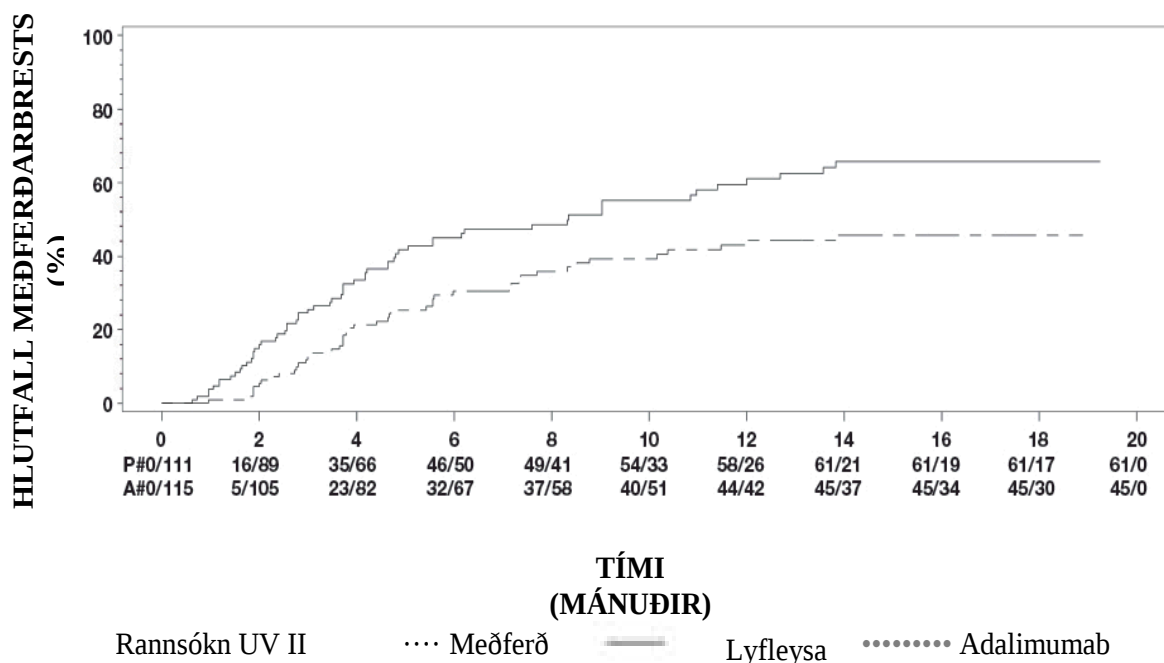
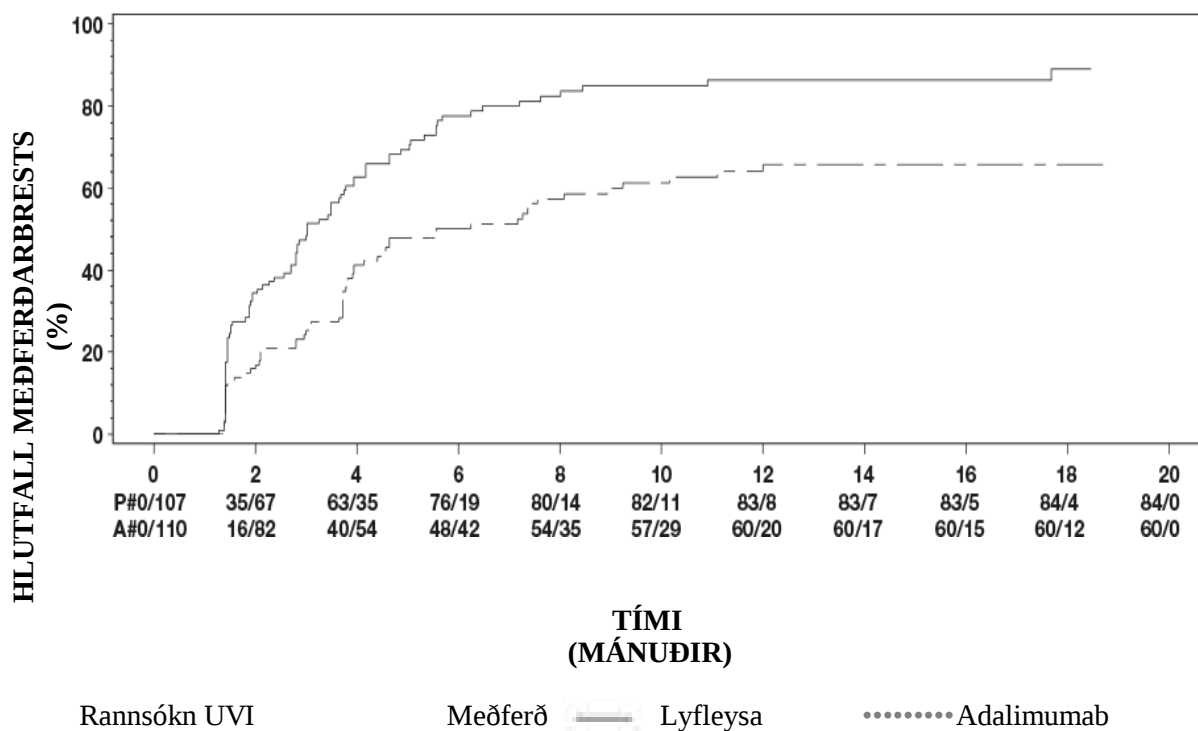
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

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

^b tvíhliða P-gildi úr log rank prófi.

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

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



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

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

Af þeim 424 einstaklingum sem tóku þátt í langtíma framlengdum rannsóknum án samanburðar, UV I og UV II voru 60 einstaklingar taldir óhæfir (t.d. vegna frávika eða fylgikvilla í tengslum við

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

Lífsgæði

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

Ónæmingargeta

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

Hjá sjúklingum sem tóku þátt í íktsýkirannsóknunum I, II og III var prófað fyrir mótefnum gegn adalimumabi á mörgum tímapunktum á 6-12 mánaða tímabilinu. Í undirstöðurannsóknunum greindust mótefni gegn adalimumabi hjá 5,5% (58/1.053) sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með adalimumabi samanborið við 0,5% (2/370) þeirra sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem ekki fengu samhliða meðferð með metotrexati var tíðnin 12,4% samanborið við 0,6% þegar adalimumab var notað til viðbótar metotrexati.

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglingum

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

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

Í viku 4 var sjúklingunum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd á þeim tíma og fengu annaðhvort lágskammt eða hefðbundinn viðhaldsskammt eins og sýnt er í töflu 18.

Tafla 18 Viðhaldsskammtur

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

Verkun

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

Hlutfall klíníks sjúkdómshlés og klínískrar svörunar (skilgreint sem lækun á PCDAI stigum sem nemur a.m.k. 15 stigum frá upphafsgildi) er sýnt í töflu 19. Hlutfall þar sem notkun barkstera eða ónæmistemprandi lyfja er hætt er sýnt í töflu 20.

Tafla 19 CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			

Tafla 19 CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038
* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.			

Tafla 20 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða notkun ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku	P 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 hjá börnum

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

Á innleiðingartímabili rannsóknarinnar var 77 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 til að fá tvíblinda meðferð með adalimumab, annars vegar innleiðsluskammtinn 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2; og hins vegar

innleiðsluskammtinn 20,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysu í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2. Báðir hóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6. Í kjölfar breytingar á rannsóknarsniðinu fengu þeir 16 sjúklingar sem eftir voru og voru skráðir í rannsóknina á innleiðslutímabilinu opna meðferð með adalimumab með innleiðsluskammtinum 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1, og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2.

Í viku 8 var 62 sjúklingum sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS-skori (Partial Mayo Score, skilgreint sem lækkun á PMS ≥ 2 stig og $\geq 30\%$ frá upphafsgildum) slembiraðað í jöfnum hlutföllum til að fá annars vegar tvíblinda viðhaldsmeðferð með adalimumab í skammtinum 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku eða viðhaldsskammtinn 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku. Áður en gerð var breyting á rannsóknarsniðinu var 12 sjúklingum til viðbótar sem sýndu klíníska svörun samkvæmt PMS slembiraðað til að fá lyfleysu en þessir sjúklingar voru ekki með í staðfestandi greiningu á verkun.

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

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

Niðurstöður verkunar

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

Tíðni klínískra sjúkdómshléa samkvæmt PMS í viku 8 fyrir sjúklinga í sérhverjum hinna tvíblindu innleiðsluhópa fyrir adalimumab kemur fram í töflu 21.

Tafla 21: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8

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

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

40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg), og hjá sameinuðu tvíblindu viðhaldsskammtahópunum (tafla 22).

Tafla 22: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur

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

Viðbótar könnunarendapunktur verkunar voru klínísk svörun samkvæmt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (skilgreint sem lækun á PUCAI um ≥ 20 stig frá upphafsgildi) og klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI (skilgreint sem PUCAI < 10) í viku 8 og viku 52 (tafla 23).

Tafla 23: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI

	Vika 8	
	Adalimumab^a Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1 N=30	Adalimumab^{b,c} Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1 N=47
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Vika 52	
	Adalimumab^d Að hámarki 40 mg aðra hverja viku N=31	Adalimumab^e Að hámarki 40 mg í hverri viku N=31
Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klínísk svörun samkvæmt PUCAI hjá einstaklingum sem sýndu svörun samkvæmt PMS í viku 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0, lyfleysa í viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 ^c Opinn hluti rannsóknar með innleiðsluskammti af adalimumab 2,4 mg/kg (að hámarki 160 mg) í viku 0 og viku 1 og 1,2 mg/kg (að hámarki 80 mg) í viku 2 er ekki talinn með ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) aðra hverja viku ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í hverri viku Ath. 1: Báðir innleiðsluhóparnir fengu 0,6 mg/kg (að hámarki 40 mg) í viku 4 og viku 6 Ath. 2: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi í viku 8 vantaði hafi ekki uppfyllt endapunktana Ath. 3: Litið var svo á að sjúklingar þar sem gildi vantaði í viku 52 eða sem var slembiraðað til að fá nýja innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð hafi ekki sýnt svörun og þannig ekki mætt endapunktum fyrir viku 52		

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

Lífsgæði

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

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

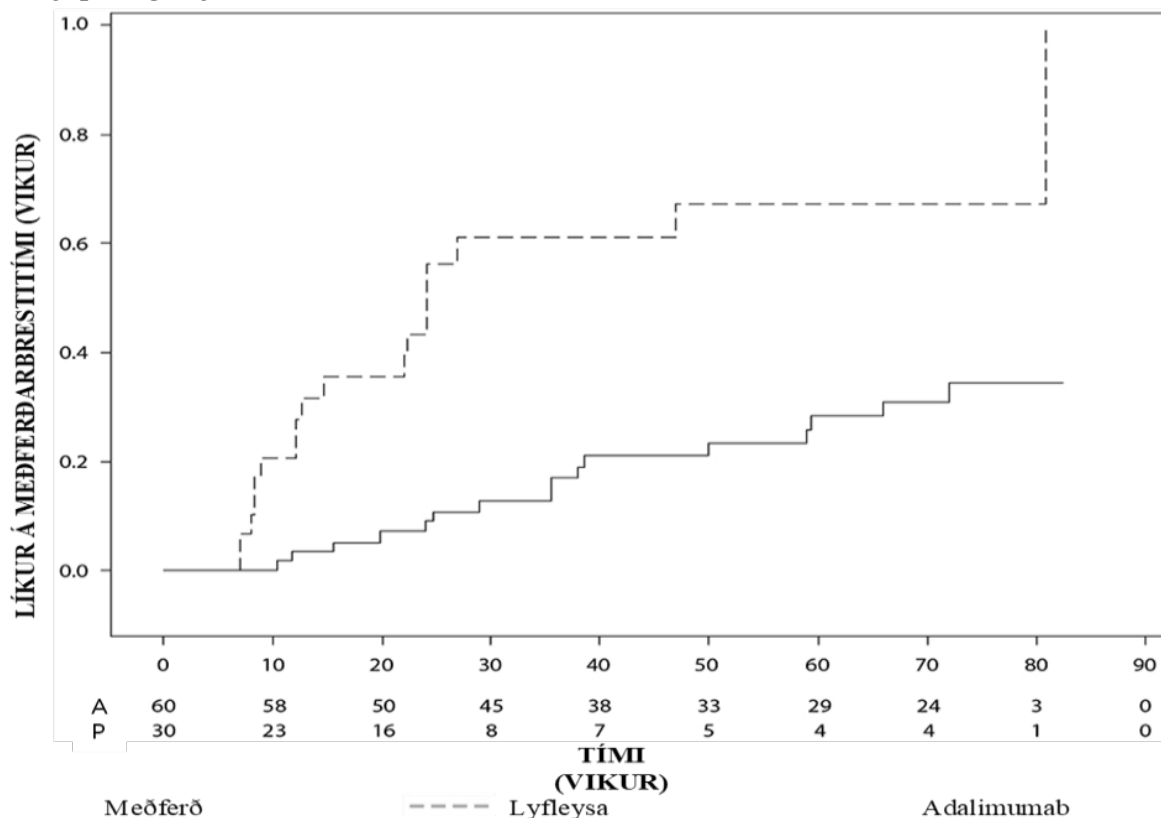
≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

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

Klínísk svörun

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

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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing

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

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

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

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

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

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur adalimumab í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5.5 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumab 80 mg í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 µg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

Hjá börnum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan Crohns sjúkdóm var upphafsskammtur adalimumab 160/80 mg eða 80/40 mg í viku 0 og viku 2 í opnu rannsókninni eftir því hvort líkamsþyngd var undir eða yfir 40 kg. Í viku 4 var sjúklingum slembiraðað 1:1 eftir líkamsþyngd í meðferðarhóp sem annaðhvort fékk hefðbundinn (40/20 mg aðra hverja viku) eða lágskammt (20/10 mg aðra hverja viku). Meðaltalsþéttni (±SD) adalimumabs í sermi sem náðist í viku 4 var 15,7±6.6 µg/ml hjá sjúklingum ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6.1 µg/ml hjá sjúklingum < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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

Útsetning fyrir adalimumabi við æðahjúpsbólgu hjá börnum var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermi byggt á lyfjahvörfum fyrir aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

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

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakinn liðagigt (sjálfvakinn fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband milli útsetningar og svörunar milli plasmabéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmabéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarkslíkum á PedACR 50 svörun (EC_{50}) 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 EC_{50} 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 eiturvekunum eftir stakan skammt, eiturvekunum eftir endurtekna skammta og eiturvekunum á erfðaeefni.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ediksýra
Natríumasetat tríhýdrat
Glýcín
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka Yuflyma áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 31 sólarhringa samfleytt. Sprautuna eða lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 31 sólarhringa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

1 áfylltri sprautu (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn

Sprautan er úr gleri af tegund I með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

1 áfylltri sprautu með nálarvörn (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna til notkunar fyrir sjúklinga sem inniheldur áfyllta sprautu. Sprautan innan í lyfjapennanum er úr gleri af tegund 1 með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

- 1 áfylltum lyfjapenna (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.
- 3 áfylltum lyfjapennum (0,8 ml af sæfðri lausn) ásamt 4 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. febrúar 2021

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

Yuflyma 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Yuflyma 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fólbrún lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

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

Yuflyma 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

Yuflyma 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

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

Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

Meðan á meðferð með Yuflyma stendur skal haga annarri samhliða meðferð (t.d. barkstrar 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 Yuflyma fyrir börn með sjálfvakta fjöliliðagigt, 2 ára og eldri er byggður á líkamsþyngd (tafla 1). Yuflyma er gefið undir húð aðra hverja viku.

Tafla 1. Yuflyma 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.

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

Festumeinstengd liðagigt

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

Tafla 2. Yuflyma 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.

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

Skellusóri hjá börnum

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

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

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

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

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

Tafla 4. Adalimumab skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm

Þyngd sjúklunga	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.

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

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

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

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

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

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

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Lyfjagiöf

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

Yuflyma er fáanlegt í öðrum styrkleikum og lyfjaformum.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Sýkingar

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

Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Yuflyma stendur og framkvæma nákvæma sjúkdómsgreiningu. Ef sjúklingur fær alvarlega, nýja sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta notkun Yuflyma og hefja meðferð með viðeigandi sýklalyfi eða sveppalyfi þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni. Læknar eiga að gæta varúðar þegar þeir íhuga notkun Yuflyma 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 Yuflyma 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 röntgenmyndataka af lungum), hjá öllum sjúklingum (staðbundnar leiðbeiningar geta átt við). Mælt er með að framkvæmd og niðurstöður prófanna séu skráðar á áminningarkort sjúklingsins. Þeir sem ávísar lyfinu eru minntir á hættuna á falskri, neikvæðri niðurstöðu berklahúðprófs, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

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

Einnig ætti að íhuga fyrirbyggjandi berklameðferð fyrir upphaf meðferðar með Yuflyma 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 hafa 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 Yuflyma.

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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma 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 Yuflyma handa sjúklingum sem eru með undirliggjandi eða nýlegar afmýlingarraskanir (demyelinating disorders) í miðtaugakerfi eða útlægt; íhuga ætti að hætta notkun Yuflyma 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 Yuflyma er hafin og reglulega meðan á meðferð stendur til að meta hvort undirliggjandi eða nýjar afmýlingarraskanir eru til staðar.

Ofnæmi

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

Ónæmisbæling

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

Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

Í samanburðarhlutum klínískra rannsókna á TNF-blokkum hafa sést fleiri tilvik illkynja sjúkdóma, þ.m.t. eitilæxla, meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Þetta er hins vegar mjög sjaldgæft. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá tilvikum um hvítblæði hjá sjúklingum á meðferð með TNF-blokkum. Aukin undirliggjandi hættu er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki, með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm, sem gerir örðugra um vik að meta áhættuna. Á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga er ekki unnt að útiloka hugsanlega hættu á eitilæxlum, hvítblæði og öðrum illkynja sjúkdómum, hjá sjúklingum í meðferð með TNF-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 hjá sjúklingum sem eru á meðferð með adalimumabi. Þessi mjög sjaldgæfa tegund T-frumuæxla hefur mjög illvígna sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Sum þessara T-frumueitilæxla í lifur og milta með adalimumabi hafa sést hjá ungum fullorðnum sjúklingum á samhliða meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini sem eru notuð við bólgusjúkdómi í þörmum. Hafa skal í huga mögulega áhættu af samhliða notkun azathioprins eða 6-mercaptopurins og Yuflyma. Ekki er hægt að útiloka þróun T-frumueitilæxla í lifur og milta hjá sjúklingum í meðferð með Yuflyma (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 Yuflyma hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

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

Bólusetningar

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

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

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

Hjartabilun

Í klínískri rannsókn með öðrum TNF-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 Yuflyma með varúð handa sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun er frábending við notkun Yuflyma (sjá

kafla 4.3). Hætta skal meðferð með Yuflyma hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni hjartabilunar.

Sjálfsöfnæmi

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

Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

Alvarlegar sýkingar sáust í klínískum rannsóknum á samhliða notkun anakinra og annars TNF-blokka, etanercept, án nokkurs viðbótar klíníks ávinnings, samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana í tengslum við samhliða meðferð með etanercepti og anakinra, gætu svipaðar eiturvekanir 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 Yuflyma skulu vera undir nánu eftirliti með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi ráðstafana. Takmörkuð reynsla liggur fyrir varðandi öryggi við liðaðgerðir (arthroplasty) hjá sjúklingum sem nota adalimumab.

Teppa í smágirni

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

Aldraðir

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

Börn

Sjá kaflann Bólusetningar, hér að ofan.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,2 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 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 það var notað eitt og sér. Notkun adalimumabs án metotrexats leiddi til aukinnar mótefnamyndunar, aukinnar úthreinsunar og minni verkunar adalimumabs (sjá kafla 5.1).

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

Ekki er mælt með samhliða notkun adalimumabs 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 Yuflyma lýkur.

Meðganga

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

Í framskyggnri þýðisskráningu voru skráðar 257 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með adalimumabi á fyrsta þriðjungi meðgöngu að minnsta kosti og 120 konur með iktsýki eða Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð með adalimumabi. Aðalendapunkturinn var algengi meiriháttar fæðingargalla við fæðingu. Tíðni meðgangna sem lauk með fæðingu a.m.k. eins lifandi ungbarns með meiriháttar fæðingargalla var 6/69 (8,7%) hjá konunum sem fengu meðferð með adalimumabi við iktsýki og 5/74 (6,8%) hjá konum með iktsýki sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,31; 95% CI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5%) hjá konum sem fengu meðferð með alalimumabi við Crohns sjúkdómi og 3/32 (9,4%) hjá konum með Crohns sjúkdóm sem ekki fengu meðferð (óaðlagað líkindahlutfall 1,14; 95% CI 0,31-4,16). 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 síðusta adalimumabskammt á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum greinum benda til þess að adalimumab skiljist út í brjóstamjólki í mjög lágri þéttni með adalimumab til staðar í brjóstamjólki í þéttinni 0,1% til 1% af þéttni í sermi móður. 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 Yuflyma 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

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Adalimumab var rannsakað hjá 9.506 sjúklingum í lykilsamanburðarrannsóknunum og opnum rannsóknunum 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), sórliðbólgu, 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. nefkoxsbólga, 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 getur 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 fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi úbendingum

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

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra*	Mjög algengar	Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokkbólga, 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 mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsykingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvagfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar
	Sjaldgæfar	Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidioidomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og mycobacterium avium complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga ¹⁾
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*	Algengar	Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli
	Sjaldgæfar	Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**.
	Mjög sjaldgæfar	Hvítblæði ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	T-frumueitilæxli í lifur og milta ¹⁾ , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) ¹⁾ , Kaposi-sarkmei
Blóð og eitlar*	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi
	Algengar	Hvítfrumnafjölgun,

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

		hjartsláttartruflun, hjartabilun
	Mjög sjaldgæfar	Hjartastopp
Æðar	Algengar:	Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll
	Sjaldgæfar	Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti*	Algengar	Astmi, mæði, hósti
	Sjaldgæfar	Lungnablóðrek ¹⁾ , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi ¹⁾
	Mjög sjaldgæfar	Bandvefsmyndun í lungum ¹⁾
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir, ógleði og uppköst
	Algengar	Blæðingar frá meltingarvegi, meltingartruflanir, vélindabakflæði, sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur)
	Sjaldgæfar	Brisbólga, kyngingartregða, andlitsbjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Gatmyndun í þörmum ¹⁾
Lifur og gall*	Mjög algengar	Aukning lifrarensíma
	Sjaldgæfar	Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga, endurvirkjun lifrabólgu B ¹⁾ , sjálfsnæmislifrabólga ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabilun ¹⁾
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)
	Algengar	Versnun eða ný tilvik sóra (m.a. sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)) ¹⁾ ,

		ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem), brotnar neglur, ofsviti, hárlos ¹⁾ , kláði
	Sjaldgæfar	Nætursviti, örmyndun
	Mjög sjaldgæfar	Regnbogaroðasótt ¹⁾ , Stevens-Johnson heilkenni ¹⁾ , ofnæmisbjúgur ¹⁾ , æðabólga í húð ¹⁾ , húðskæningur (lichenoid skin reaction) ¹⁾
	Tíðni ekki þekkt	Versnun einkenna vöðvaþrota í húð ¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir
	Algengar	Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni sem líkist rauðum úlfum ¹⁾
Nýru og þvægfæri	Algengar	Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga,
	Sjaldgæfar	Næturmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Ristruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*	Mjög algengar	Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)
	Algengar	Brjóstverkur, bjúgur, hiti ¹⁾
	Sjaldgæfar	Bólga
Rannsóknaniðurstöður*	Algengar	Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði
	Tíðni ekki þekkt	Þyngdaraukning ²⁾
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Skert sáragræðsla

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

** þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

¹⁾ þar á meðal aukaverkanir eftir markaðssetningu

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

Æðahjúpsbólga

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á íkomustað

Í lykilsamanburðarrannsóknum hjá fullorðnum og börnum fengu 12,9% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með 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 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 eitilfrumufjölgun

Í rannsóknum á adalimumabi hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (sjálfvakinn fjölíðagigt hjá börnum og festumeinstengd liðagigt) sáust ekki illkynja sjúkdómar hjá 249 börnum með útsetningu í 655,6 sjúklingsárum. Í rannsóknum á adalimumabi við Crohn's sjúkdómi hjá börnum sáust auk þess engir illkynja sjúkdómar hjá 192 sjúklingum með útsetningu í 498,1 sjúklingsárum. Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 77 börnum með útsetningu í 80,0 sjúklingsárum 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 sjúklingsárum í rannsókn á adalimumabi hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

Í samanburðarhluta lykilrannsókna á adalimumabi hjá fullorðnum, sem stóð í að minnsta kosti 12 vikur hjá sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega virka iktsýki, hryggigt, áslægan

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

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

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

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

Sjálfsmótefni

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

Lifur og gall

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

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

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

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

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

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

Í samanburðarrannsóknum á adalimumabi (upphafsskammtur 80 mg í viku 0 og þar á eftir 40 mg aðra hverja viku frá og með viku 1) hjá 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, sást aukning ALAT ≥ 3 föld eðlileg efri mörk hjá 2,4% sjúklinga á adalimumabi og hjá 2,4% sjúklinga í samanburðarhópi.

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

Samtímis meðferð með azathioprin/6-mercaptopurin

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

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.

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

Verkunarmáti

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

Adalimumab stjórnar einnig líffræðilegum viðbrögðum sem TNF hvatar eða stjórnar, þar með taldar breytingar á 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 cytokína í sermi (IL-6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumabs kom einnig fram lækkun gilda matrixmetalloproteinasa (MMP-1 og MMP-3) í sermi, sem valda vefjabreytingum sem leiða til brjóskeyðingar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

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

Verkun og öryggi

Fullorðnir með iktsýki

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi 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 skömmtunum 12,5 til 25 mg (10 mg ef um var að ræða óþol fyrir metotrexati) á viku. Skammti metotrexats var haldið stöðugum við 10 til 25 mg á viku. Í 24 vikur var aðra hverja viku gefinn 20, 40 eða 80 mg skammtur af adalimumabi eða lyfleysa.

Í RA rannsókn II voru 544 sjúklingar, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki, rannsakaðir. Þeir voru ≥ 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 skömmtunum 12,5 til 25 mg eða höfðu haft óþol fyrir 10 mg af metotrexati vikulega. Í þessari rannsókn voru þrír hópar. Fyrsti hópurinn fékk inndælingu lyfleysu í hverri viku í 52 vikur. Annar hópurinn fékk 20 mg af 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/MTX aðra hverja viku í allt að 10 ár.

Í RA rannsókn IV var fyrst og fremst lagt mat á öryggi hjá 636 sjúklingum, með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru ≥ 18 ára. Sjúklingarnir fengu val um að hætta notkun annarra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja eða halda áfram fyrri meðferð við iktsýki með því skilyrði að meðferðin væri stöðug í að minnsta kosti 28 daga. Þessar meðferðir voru metotrexat, leflunomid,

hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eða gullsölt. Sjúklingunum var með slembivali skipt í hópa sem fengu 40 mg af 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.

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

ACR svörun

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumab gefið aðra hverja viku.

^c MTX = metotrexat.

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

Í RA rannsóknum I-IV voru allir þættir skilmerkja ACR svörunar (fjöldi aumra og bólginna liða, mat 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 hélt 81 sjúklingur áfram á meðferð með adalimumabi 40 mg aðra hverja viku í

10 ár. 64 af þessum sjúklingum (79,0%) sýndu ACR 20 svörun; 56 af þessum sjúklingum (69,1%) sýndu ACR 50 svörun og 43 af þessum sjúklingum (53,1%) sýndu ACR 70 svörun.

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

Í RA 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 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 klíníska og tölfræðilega yfirburði á metotrexat eitt sér ($p < 0,001$) og adalimumab eitt sér ($p < 0,001$) hvað það varðar að koma sjúkdómnum niður á lágt stig, hjá sjúklingum með nýlega greinda í

meðallagi alvarlega til alvarlega iktsýki. Svörun hjá báðum einlyfja meðferðarhópunum var svipuð ($p = 0,447$). Af 342 þátttakendum, sem upphaflega var slembiraðað til að fá adalimumab eitt og sér eða adalimumab/metotrexat samsetta meðferð, og fóru í opnu framhaldsrannsóknina, lauk 171 þátttakandi 10 ára meðferð með adalimumabi. Meðal þeirra var greint frá að 109 þátttakendur (63,7%) væru í sjúkdómshléi eftir 10 ár.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Í RA rannsókn III, þar sem sjúklingar sem fengu adalimumab höfðu að meðaltali verið með iktsýki í um það bil 11 ár, voru vefjaskemmdir í liðum metnar með myndgreiningu og settar fram sem breyting á aðlöguðu heildar Sharp skori og þáttum þess (change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components), úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils (joint space narrowing score [JSN]). Eftir 6 og 12 mánuði sást marktækt minni versnun sjúkdómsins, staðfest með myndgreiningu, hjá sjúklingum sem fengu adalimumab og metotrexat en hjá sjúklingum sem fengu einungis metotrexat (sjá töflu 9).

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

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

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

^a metotrexat

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

^c Á grundvelli raðgreiningar

^d Þrengingarskor liðbils (Joint Space Narrowing).

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 líkamleg færni

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

Í RA rannsókn III hélst ávinningur hjá flestum sjúklingum hvað varðar líkamlega færni 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 líkamleg færni út meðferðarárin 10.

Skellusóri hjá fullorðnum

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

Í sórarannsókn I (REVEAL) var lagt mat á árangur meðferðar hjá 1.212 sjúklingum sem fengu meðferð í þremur meðferðarlotum. Í lotu A, fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab, upphafsskammturinn var 80 mg, sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku, byrjað viku eftir upphafsskammtinn. Eftir 16 vikna meðferð héldu þeir sjúklingar áfram í meðferðarlotu B, sem voru að minnsta kosti með PASI 75 svörun (þ.e. að minnsta kosti 75% bati á PASI mælikvarða miðað við í upphafi rannsóknar), þeir fengu opna meðferð með 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku. Þeim sjúklingum sem enn voru með $\geq$ PASI 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 $\geq$ PASI 50 svörun eftir 8 vikna meðferð og/eða 12 vikna meðferð, fengu ekki frekari skammtaaukningu. Meðaltals PASI svörun í upphafi rannsóknar í öllum meðferðarhópunum var 19,7 og upphafsgildi heildarmats læknis á alvarleika sjúkdómsins (PGA) var frá „vægu“ ($< 1\%$ sjúklinga) til „í meðallagi alvarlegt“ (48%) til alvarlegt (46%) til „mjög alvarlegt“ (6%).

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

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

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

	Lyfleysa N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg aðra hverja viku N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Ekkert/að lágmarki	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 borið saman við lyfleysu

Tafla 12
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 borið saman við lyfleysu ^b p < 0.001 adalimumab samanborið við metotrexat ^c p < 0,01, adalimumab borið saman við lyfleysu ^d p < 0.05 adalimumab samanborið við metotrexat			

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

Samtals 233 sjúklingar sem höfðu náð PASI 75 svörun við viku 16 og viku 33 fengu samfellda meðferð með 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 tölfærðilega 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 13). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis ($BSA \geq 10\%$ (60% sjúklinga) og $BSA < 10\%$ og $\geq 5\%$) (40% sjúklinga).

Tafla 13
Sórarannsókn IV 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 borið saman 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 fullorðnum

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

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

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

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

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

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

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

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

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

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

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

**p < 0.02 fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu, parasamanburður á hlutföllum

^a Af þeim sem notuðu barkstera í upphafi rannsóknar

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

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

Lífsgæði

Í CD rannsókn I og CD rannsókn II náðist 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.

Fullorðnir með æðahjúpsbólgu

Öryggi og verkun adalimumabs var metið hjá fullorðnum sjúklingum með miðlæga, baklæga og útbreidda æðahjúpsbólgu (panuveitis) sem ekki er af völdum sýkingar, að undanskildum sjúklingum með einangraða fremri æðahjúpsbólgu í tveimur slembiröðuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (UV I og II). Sjúklingar fengu lyfleysu eða adalimumab 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 prednisóni 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 prednisóni til inntöku) til sjúkdómsstjórnunar í upphafi rannsóknar. Skammtar voru síðan lækkaðir smám saman hjá sjúklingum samkvæmt áætlun sem skylt var að fara eftir og meðferð með barksterum að fullu hætt við viku 19.

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

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

Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfraðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumabi samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 16). Báðar rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumabs á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá mynd 1).

Tafla 16

Tími til meðferðarbrests í rannsóknum UV I og UV II

Greining meðferðar	N	Brestur N (%)	Miðgildi tími til meðferðarbrests (mánuðir)	Áhættuhlutfalla	95% Öryggisbil HRaa	p-gildib
tími til meðferðarbrests í eða eftir viku 6 í rannsókn UV I grunngreining (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 í eða eftir viku 2 í rannsókn UV II grunngreining (ITT)						
lyfleysa	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

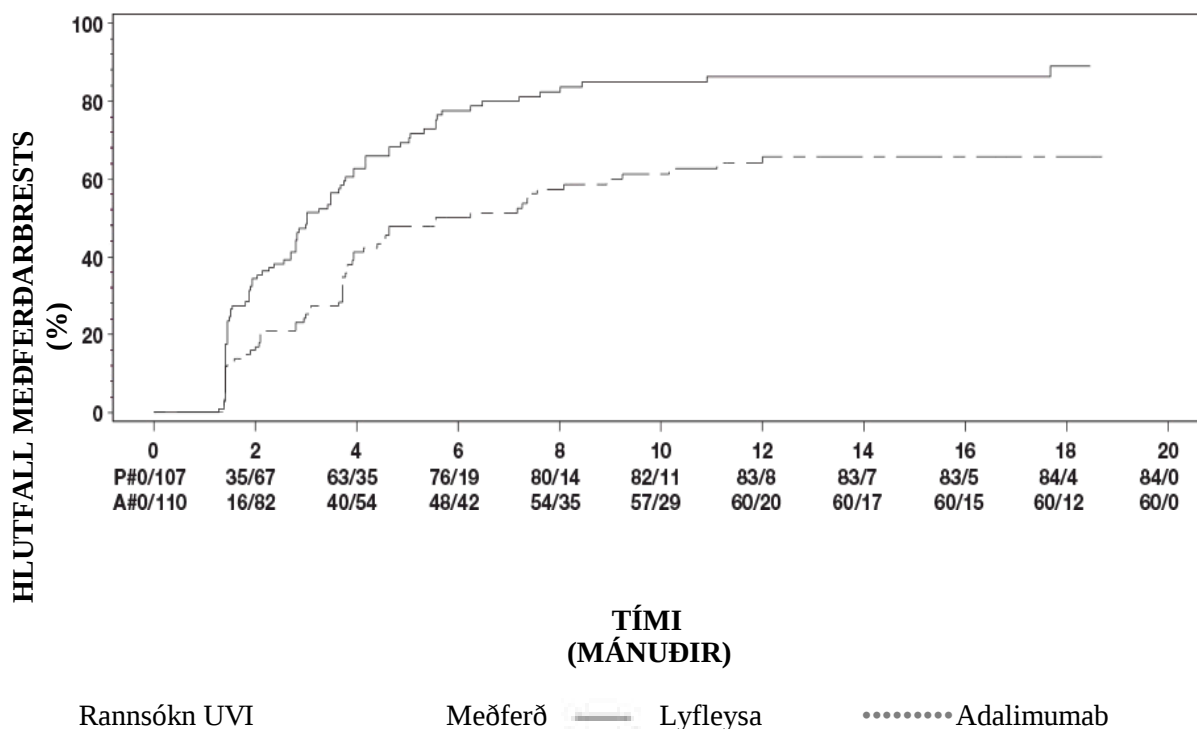
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

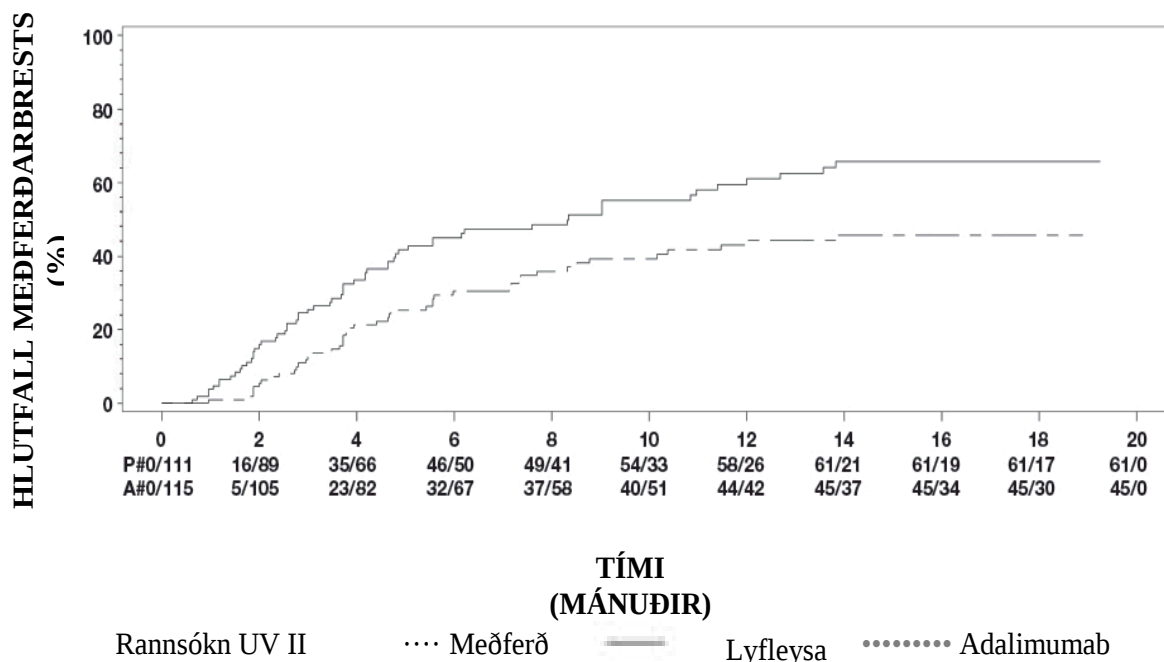
^a Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

^b tvíhliða P-gildi úr log rank prófi.

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

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





Athugið: P# = Lyfleysa (fjöldi 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 meðferðarbreysts. Marktækur munur sást í rannsókn UV II aðeins fyrir sjónskerpu en aðrir þættir voru adalimumab tölulega í hag.

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

Lífsgæði

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

Ónæmingargeta

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

Hjá börnum með sjálfvakta fjölfiðagigt á aldrinum 4 til 17 ára sáust mótefni gegn adalimumabi hjá 15,8% sjúklinga (27/171) sem voru meðhöndlaðir með adalimumabi. Hjá sjúklingum sem ekki fengu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölleiðagigt hjá börnum

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

pJIA I

Öryggi og verkun adalimumabs var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhliða hópum hjá 171 barni (4 -17 ára) með sjálfvakta fjölleiðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir

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

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

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

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

Tafla 18
Barna ACR 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 Yuflyma 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 leiðagigt

Öryggi og verkun adalimumabs var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda leiðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindu hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m² líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra leiðamóta með leiðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða leiðamót með skerta hreyfigetu auk verkja og/eða eymsla) frá grunnildi að 12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við 11,6% (50,0 % að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með leiðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem héldu áfram í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata (samt ekki marktækan) í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR 50 svörun og barna ACR 70 svörun.

Skellusóri hjá börnum

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

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

Tafla 19
Niðurstöður verkunar á skellusóra hjá börnum eftir 16 vikur

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

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

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

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

Tafla 20 Viðhaldsskammtur

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

Verkun

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

Tafla 21 CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95	P gildi*
Vika 26			
Klínískt sjúkdómshlé	38,7%	28,4%	0,075
Klínísk svörun	59,1%	48,4%	0,073
Vika 52			
Klínískt sjúkdómshlé	33,3%	23,2%	0,100
Klínísk svörun	41,9%	28,4%	0,038
* p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.			

Tafla 22 CD rannsókn hjá börnum Notkun barkstera eða notkun ónæmistemprandi lyfja hætt og sjúkdómshlé með tilliti til fistla			
	Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku	Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku	P 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.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

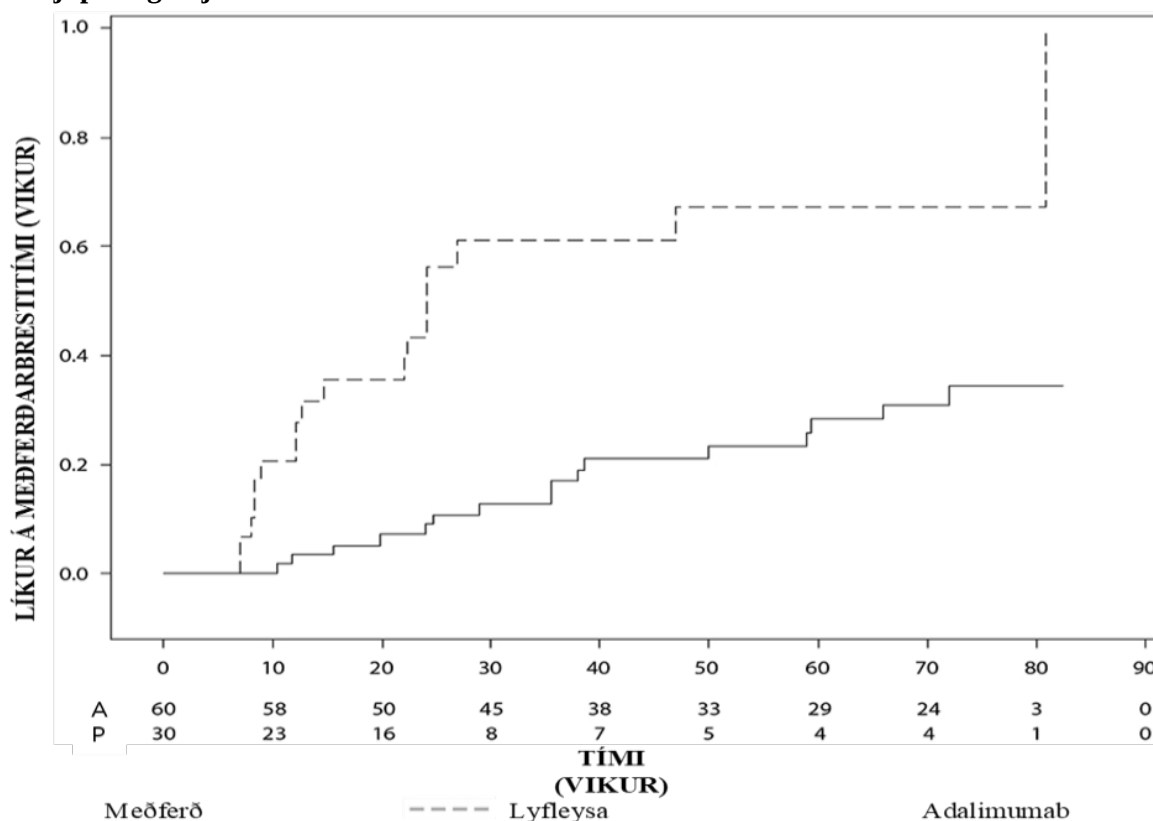
≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

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

Klínísk svörun

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

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



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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Eftir gjöf á 24 mg/m² (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt sem voru á aldrinum 4 til 17 ára var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld frá viku 20 til 48) adalimumabs í sermi $5,6 \pm 5,6$ 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 fjöliliðagigt 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 ± 6,1 µg/ml (101% CV) fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) þegar gefin var samhliða meðferð með metotrexati.

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

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

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

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

Útsetning fyrir adalimumabi við æðahjúpsbólgu hjá börnum var áætluð með því að nota lyfjahvarfalíkan og hermi byggt á lyfjahvörfum fyrir aðrar ábendingar hjá öðrum sjúklingum á barnsaldri (sóri hjá börnum, sjálfvakinn liðagigt hjá börnum, Crohns sjúkdómur hjá börnum og festumeinstengd liðagigt). Klínískar upplýsingar um útsetningu við notkun hleðsluskammts hjá börnum < 6 ára liggja ekki fyrir. Áætluð útsetning bendir til að þegar metotrexat er ekki til staðar geti hleðsluskammtur aukið altæka upphafsútsetningu.

Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakta liðagigt (sjálfvakinn fjöliliðagigt 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 hámarkslíkum 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 helmingunartímans var að meðaltali um tvær vikur. Þéttni adalimumabs í liðvökva nokkurra sjúklinga með iktsýki var 31 -96% þess sem var í sermi.

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

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

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm leiðir 80 mg hleðsluskammtur adalimumab í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumabi 40 mg í viku 2, til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 5.5 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Adalimumab 160 mg hleðsluskammtur í viku 0, sem fylgt er eftir með adalimumab 80 mg í viku 2, leiðir til þess að lægsta sermisþéttni adalimumabs verður um það bil 12 µg/ml á innleiðingartímabilinu. Um það bil 7 µg/ml meðaltalsgildi lægstu þéttni við jafnvægi, mældist hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu adalimumab 40 mg viðhaldsskammt aðra hverja viku.

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

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

Brotthvarf

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

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Ediksýra
Natríumasetat trínhýdrat
Glýcín
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka Yuflyma áfyllta sprautu má geyma við allt að hámark 25°C í allt að 31 sólarhringa samfleytt. Sprautuna verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 31 sólarhringa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Yuflyma 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu (gler af tegund I) með stimpli (brómbútýlgúmmí) og nál með nálarhlíf (hitadeigt gúmmíkennt efni (thermoplastic elastomer)).

Pakkningar með:

- 1 áfylltri sprautu (0,2 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 sprittþurrkum.
- 2 áfylltum sprautum (0,2 ml af sæfðri lausn) ásamt 2 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Yuflyma 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. febrúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Suður-Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Þýskalandi

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spánn

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Yuflyma er markaðssett þarf markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og fyrirkomulag fræðsluefnis, þar á meðal miðlun, dreifingu og aðra þætti. Fræðsluefnið samanstendur af áminningarkorti.

Áminningarkort fyrir sjúkling inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem sjúklingurinn þarf að hafa í huga áður en meðferð með Yuflyma hefst og meðan á henni stendur. Áminningarkortinu er ætlað að ítreka hættuna á alvarlegum sýkingum, berklum (TB), illkynja sjúkdómum, afmýlingarröskunum (þ.m.t. heila- og mænusigg [MS], Guillain Barré heilkenni [GBS] og sjóntaugarþrota [ON]) og berklum eftir bólusetningu með lifandi bóluefni hjá ungbörnum sem útsett voru fyrir Yuflyma í móðurkviði.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Yuflyma er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi adalimumabi og allir sjúklingar sem búast má við að noti adalimumab aðgang að eða afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

Áminningarkortin (fyrir fullorðna og börn) innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Meðferð með Yuflyma getur aukið hættun á sýkingum, þ.m.t. berklum, krabbameini og kvillum í taugakerfi.
- Einkenni þessara aukaverkana og hvenær eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanna;
- Mikilvægi þess að fá ekki lifandi bóluefni og upplýsingar til heilbrigðisstarfsmanns um að sjúklingur fái meðferð ef um meðgöngu er að ræða.
- Upplýsingar um skráningu sérlyfjaheitis og lotunúmers lyfsins til að tryggja rekjanleika;
- Upplýsingar um hvernig hafa megir samband við lækinn sem ávísaði adalimumabi.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Ein 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: ediksýra, natriúmasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

2 sprittþurrkur

2 áfylltar sprautur

2 sprittþurrkur.

4 áfylltar sprautur

4 sprittþurrkur.

6 áfylltar sprautur

6 sprittþurrkur.

1 áfyllt sprauta með nálarvörn

2 sprittþurrkur

2 áfylltar sprautur með nálarvörn

2 sprittþurrkur

4 áfylltar sprautur með nálarvörn

4 sprittþurrkur

6 áfylltar sprautur með nálarvörn

6 sprittþurrkur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1513/001 1 áfyllt sprauta

EU/1/20/1513/002 2 áfylltar sprautur

EU/1/20/1513/003 4 áfylltar sprautur

EU/1/20/1513/004 6 áfylltar sprautur

EU/1/20/1513/005 1 áfyllt sprauta með nálarvörn

EU/1/20/1513/006 2 áfylltar sprautur með nálarvörn

EU/1/20/1513/007 4 áfylltar sprautur með nálarvörn

EU/1/20/1513/008 6 áfylltar sprautur með nálarvörn

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Yuflyma 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

MIÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Yuflyma 40 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,4 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA****1. HEITI LYFS**

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn 0,4 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: ediksýra, natríumasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

2 sprittþurrkur

2 áfylltir lyfjapennar

2 sprittþurrkur

4 áfylltir lyfjapennar

4 sprittþurrkur

6 áfylltir lyfjapennar

6 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1513/009 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/20/1513/010 2 áfylltir lyfjapennar

EU/1/20/1513/011 4 áfylltir lyfjapennar

EU/1/20/1513/012 6 áfylltir lyfjapennar

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Yuflyma 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**

MIÐI Á ÁFYLLTAN LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Yuflyma 40 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

40 mg/0,4 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Ein 0,8 ml áfyllt sprauta inniheldur 80 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: ediksýra, natríumasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

2 sprittþurrkur

1 áfyllt sprauta með nálarvörn

2 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1513/013 1 áfyllt sprauta
EU/1/20/1513/014 1 áfyllt sprauta með nálarvörn

13. LOTUNÚMER

Lot

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

Yuflyma 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Yuflyma 80 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/0,8 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA****1. HEITI LYFS**

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Einn 0,8 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: ediksýra, natríumasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni

2 sprittþurrkur

3 áfylltir lyfjapennar

4 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1513/015 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/20/1513/016 3 áfylltir lyfjapennar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Yuflyma 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á ÁFYLLTAN LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Yuflyma 80 mg stungulyf
adalimumab
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

80 mg/0,8 ml

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS

Yuflyma 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
adalimumab

2. VIRK(T) EFNI

Ein 0,2 ml áfyllt sprauta inniheldur 20 mg adalimumab.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: ediksýra, natriúmasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

2 sprittþurrkur

2 áfylltar sprautur

2 sprittþurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar undir húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

Til notkunar handa börnum

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungverjaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1513/017 2 áfylltar sprautur

EU/1/20/1513/018 1 áfyllt sprauta

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Yuflyma 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Yuflyma 20 mg stungulyf
adalimumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/0,2 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yuflyma 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 Yuflyma og á meðan meðferð með Yuflyma stendur. Hafðu **áminningarkortið** við höndina meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Yuflyma.
- 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 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 Yuflyma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma
3. Hvernig nota á Yuflyma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yuflyma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Yuflyma og við hverju það er notað

Yuflyma inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfi líkamans.

Yuflyma er ætlað til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri leiðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sórleiðbólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

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

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF α , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Yuflyma úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

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

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

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum.

Yuflyma er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sínar tengjast beinum.

Yuflyma er notað til meðferðar á festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbindinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbindinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Yuflyma er notað til meðferðar á alvarlegri hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbindinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Yuflyma er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Yuflyma getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum og
- alvarlegum langvinnum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmýndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Yuflyma getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Crohns-sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Yuflyma er notað til meðferðar hjá

- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

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

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma

Ekki má nota Yuflyma:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytu, tannvandamál.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmi

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Yuflyma hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
 - berklar
 - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
 - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Yuflyma í einhvern tíma.
- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem eykur hættu á sýkingum.
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Yuflyma er notað. Þú og læknirinn þinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu meðan á meðferð með

Yuflyma stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- 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. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Yuflyma.
 - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Yuflyma mun lækinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Yuflyma hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
 - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
 - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
 - Lækinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Yuflyma valdið því að veiran verði virk á ný.
 - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður lækinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Yuflyma. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Yuflyma.
 - Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni.
 - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Yuflyma er hafin.
 - Ef þú hefur fengið Yuflyma 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 þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið Yuflyma á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.

Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og ert í meðferð með Yuflyma þarf lækningin að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja lækningunni frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða þjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækningu. Lækningin ákveður hvort þú eigir að nota Yuflyma.

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölví

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Yuflyma eða aðra TNF-blokka.
 - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
 - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Yuflyma. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Yuflyma. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
 - Látið lækningu vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Yuflyma.
 - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Yuflyma.
 - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækningu um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Yuflyma leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækningu 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 Yuflyma.

Notkun annarra lyfja samhliða Yuflyma

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú skalt ekki nota Yuflyma með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Yuflyma ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Yuflyma skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Yuflyma á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu Yuflyma.
- Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Yuflyma.
- Ef þú færð Yuflyma á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Yuflyma á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Yuflyma getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Yuflyma.

Yuflyma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,4 ml skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Yuflyma

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

Ráðlagðir skammtar Yuflyma fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Yuflyma ef þú þarft aðra skammtastærð.

Iktsýki, sóraliðbólga, hryggikt eða áslægur hryggbólgu sjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Yuflyma. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Yuflyma eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Yuflyma, getur læknirinn

		ákveðið að gefa Yuflyma 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
--	--	--

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn frá 2 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við.

Festumeinstengd líðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við.

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur lækurinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við.
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 20 mg, fylgt á eftir með 20 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækurinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Yuflyma 40 mg aðra hverja viku, gæti lækurinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns-sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækurinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Lækurinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.
---	--	--

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Yuflyma. Yuflyma má einnig gefa eitt og sér.

Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

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

Ef notaður er stærri skammtur af Yuflyma en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Yuflyma oftast en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef gleymist að nota Yuflyma

Ef þú gleymir að sprauta þig með Yuflyma skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Yuflyma

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Yuflyma. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Yuflyma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækinn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölví

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Yuflyma.

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

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

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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)
- sýkingar í eyra
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi

- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulífur
- nætursviti
- örmyndun
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (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 sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (proti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sem er sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum herpes-veiru 8 í mönnum. Kaposi-sarkmein birtist oftast sem fjólublá sár á húð.
- lifrabilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvaþroti (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun Yuflyma geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Meðal þessa eru:

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

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarensím

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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 hverjum 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 lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yuflyma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfylltu sprautuna með nálarvörn í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Yuflyma áfyllta sprautu með nálarvörn má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 31 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 31 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yuflyma inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru edikssýra, natríumasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Yuflyma áfylltrar sprautu með nálarvörn og pakkningastærðir

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af lausn.

Yuflyma áfyllt sprautu er sprautu úr gleri sem inniheldur lausn af adalimumabi. Með pakkningunni með 1 áfylltri sprautu fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara). Með pakkningum með 2, 4 og 6 áfylltum sprautum fylgir 1 sprittþurrka hverri sprautu.

Yuflyma áfyllta sprautan er úr gleri og með nálarvörn og inniheldur adalimumab lausn. Með pakkningunni með 1 áfylltri sprautu með nálarvörn fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara). Með pakkningum með 2, 4 og 6 áfylltum sprautum með nálarvörn fylgir 1 sprittþurrka hverjum áfylltri sprautu með nálarvörn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Markaðsleyfishafi

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Framleiðandi

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Þýskalandi

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spánn

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

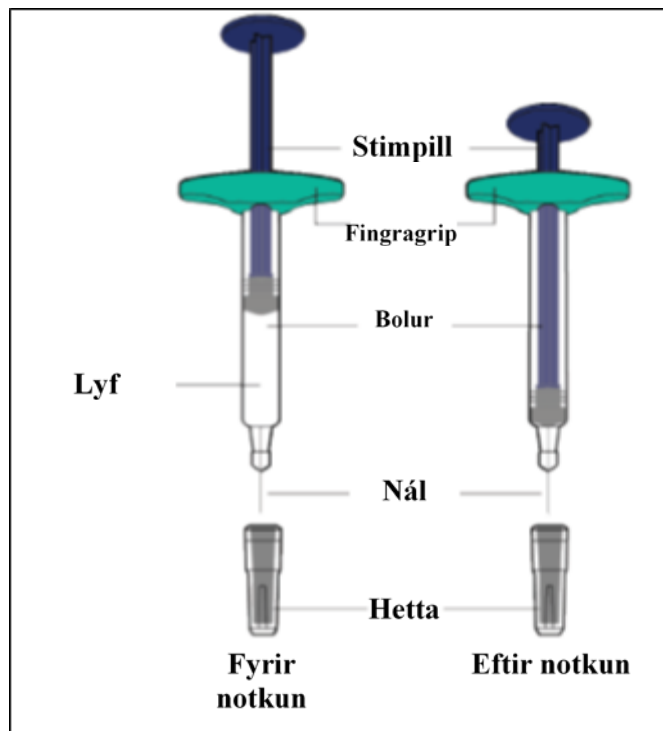
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

7. Notkunarleiðbeiningar

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig undir húð með áfylltu Yuflyma sprautunni. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu **ekki** inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hverja áfyllta sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

Yuflyma - áfyllt sprauta



Mynd A

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

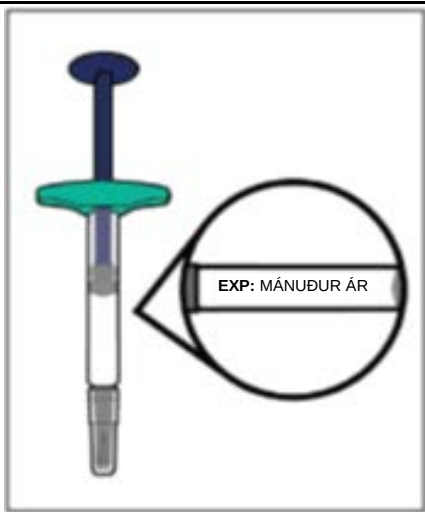
Ekki á að taka nálarhettuna af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn hvorki ná til né sjá.

1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
- Fjarlægðu 1 áfyllta sprautu úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
 - Haltu utan um bol sprautunnar þegar þú fjarlægir hana úr öskjunni. Ekki snerta stimpilinn.
- Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:
 - Áfyllt sprauta
 - Sprittþurrka

Fylgir ekki í öskjunni:

 - Bómullarhnoðri eða grisja
 - Plástur
 - Ílát fyrir oddhvassa hluti



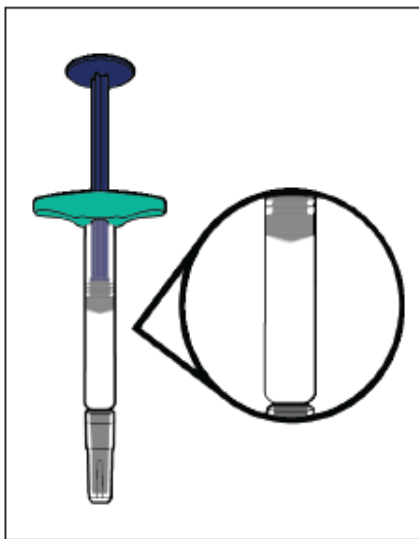
Mynd B

2. Skoðaðu áfylltu sprautuna:

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfylltu sprautuna til þess að tryggja að hún sé ekki brotin eða skemmd.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfylltu sprautunnar.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

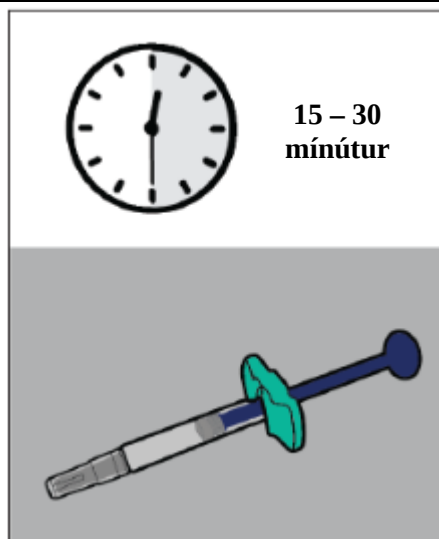
- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



Mynd C

3. Skoðaðu lyfið

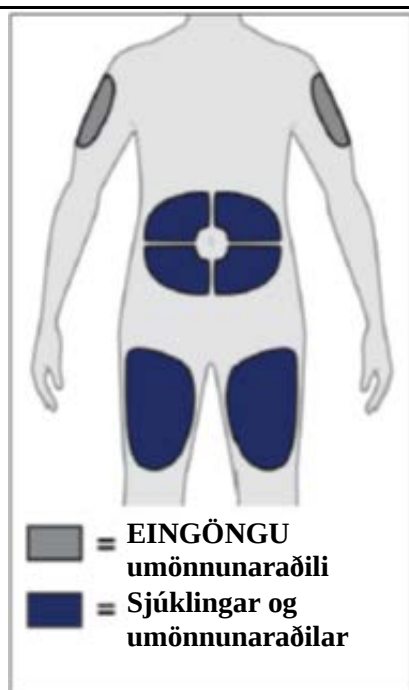
- Skoðaðu lyfið til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.
 - **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
 - Þú gætir séð loftbólur í vökvanum. Slíkt er eðlilegt.



Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

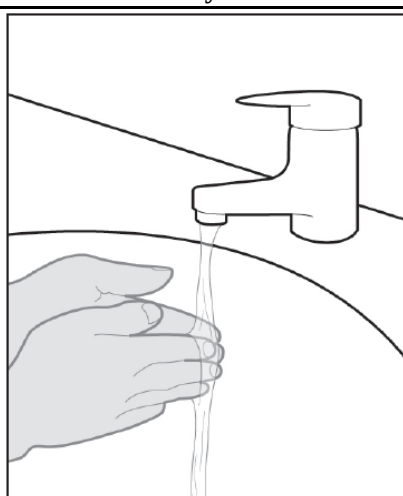
- Leyfðu áfylltu sprautunni að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.
 - **Ekki** reyna að verma áfylltu sprautuna með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

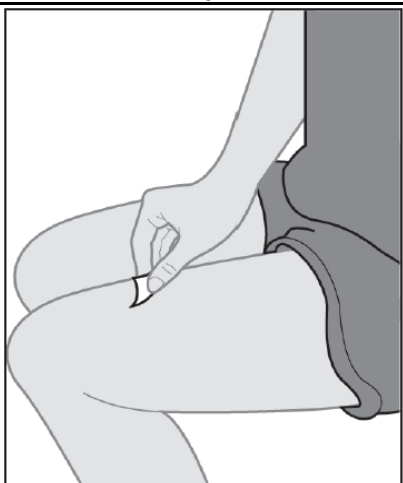
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef þú ert með sóra skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

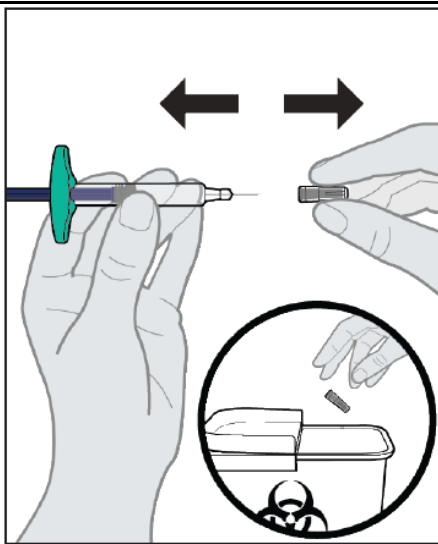
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

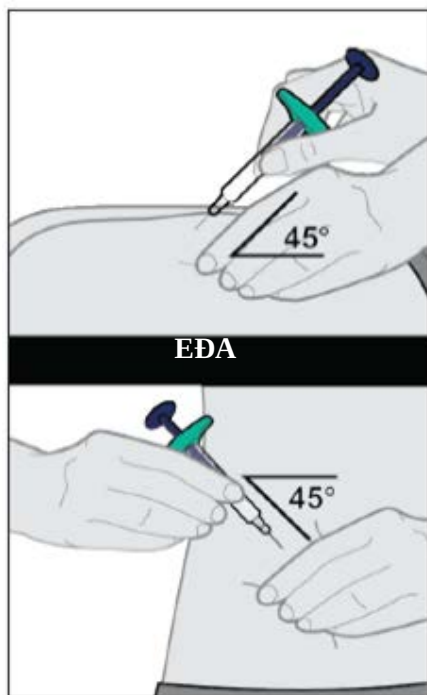
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu
- **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrr en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hettuna

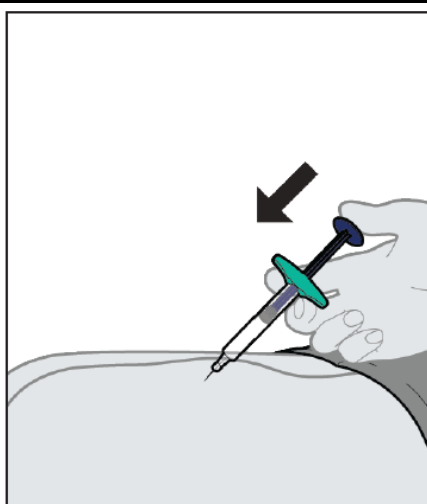
- a. Fjarlægðu hettuna með því að halda um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi. Dragðu hettuna varlega beint af með hinni hendinni.
 - **Ekki** á að fjarlægja hettuna fyrr en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina. Ef það er gert er hætta á nálarstungum fyrir slysi.
 - **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna. Settu lokið strax í ílátið fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Stingdu áfylltu sprautunni í stungustaðinn.

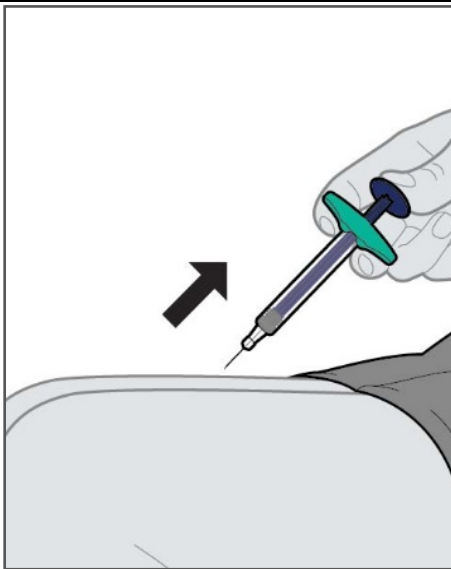
- a. Klíptu varlega í húðflipa á stungustaðnum með einni hendi.
- b. Haltu um bol áfylltu sprautunnar og settu nálina alveg í húðfellinguna með 45-gráðu horni með snöggri hreyfingu eins og verið sé að kasta pílu.



Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

- a. Þegar nálin er komin inn skaltu sleppa húðinni.
- b. Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður þar til allur vökvinn hefur verið gefinn og sprautan er tóm.
 - **Ekki** breyta stungustað áfylltu sprautunnar eftir að inndæling er hafin.



Mynd K

11. Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- a. Þegar áfyllta sprautan er tóm skaltu fjarlægja áfylltu sprautuna frá húðinni og viðhalda sama halla og þegar henni var stungið inn.
- b. Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.
 - **Ekki** endurnýta áfylltu sprautuna.
 - **Ekki** snerta nálina eða setja hettuna aftur á hana.
 - **Ekki** nudda stungustaðinn.

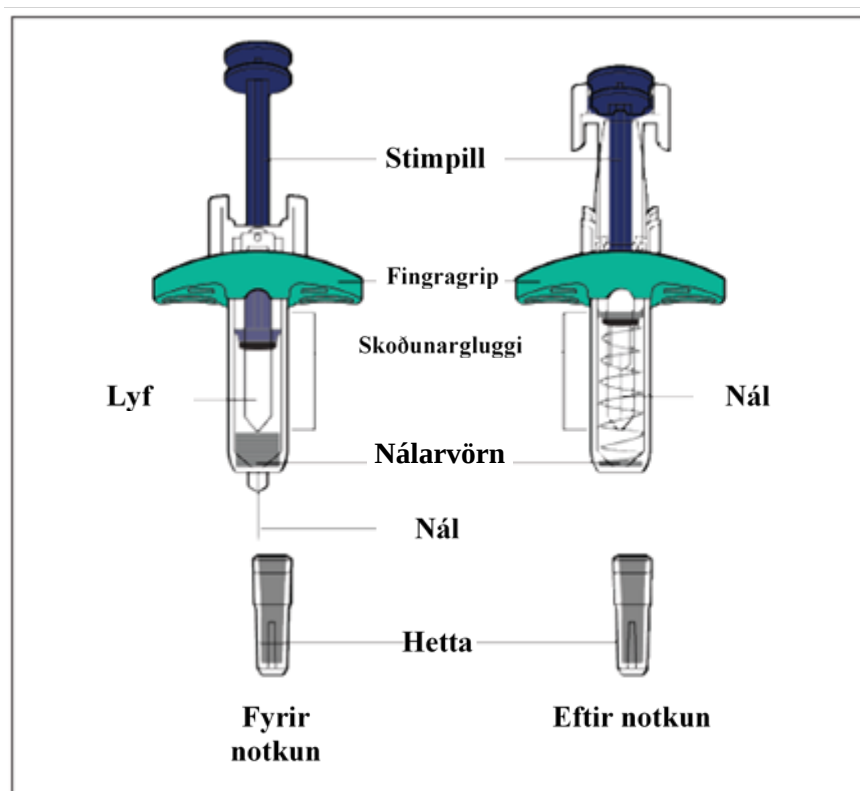


Mynd L

12. Förgun áfylltrar sprautu

- **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna.
- a. Flegðu notuðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum lækis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
 - b. Fleggja má sprittpurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
 - Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Yuflyma áfyllt sprauta með nálarvörn



Mynd A

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

Ekki á að taka nálarhettuna af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn hvorki ná til né sjá.

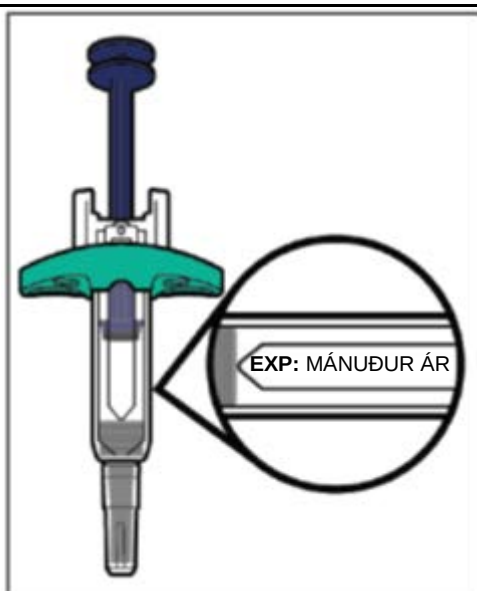
1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
- Fjarlægðu 1 áfyllta sprautu úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
 - Haltu utan um bol sprautunnar þegar þú fjarlægir hana úr öskjunni. Ekki snerta stimpilinn.
- Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:

- Áfyllt sprauta
- Sprittþurrka

Fylgir ekki í öskjunni:

- Bómullarhnoðri eða grisja
- Plástur
- Ílát fyrir oddhvassa hluti



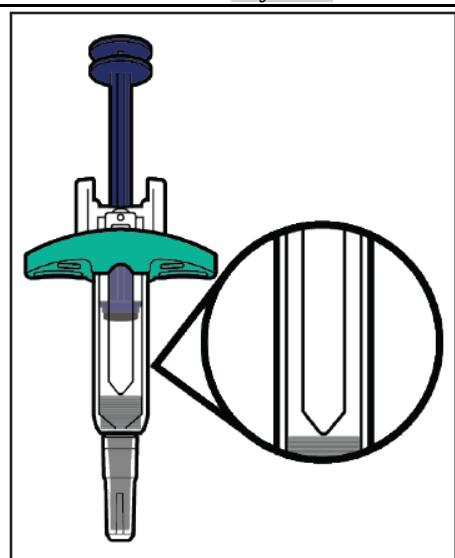
Mynd B

2. Skoðaðu áfylltu sprautuna:

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfylltu sprautuna til þess að tryggja að hún sé ekki brotin eða skemmd.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfylltu sprautunnar.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

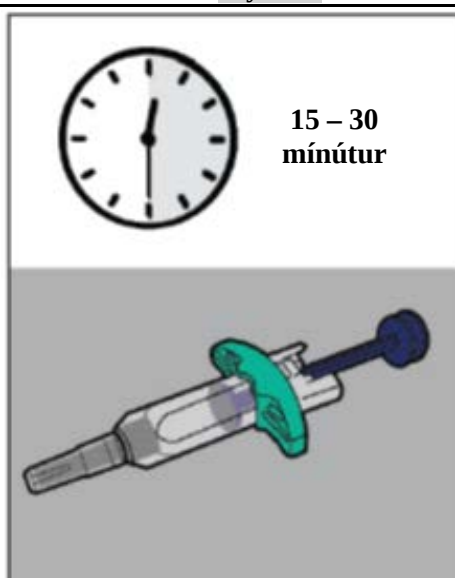
- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



Mynd C

3. Skoðaðu lyfið

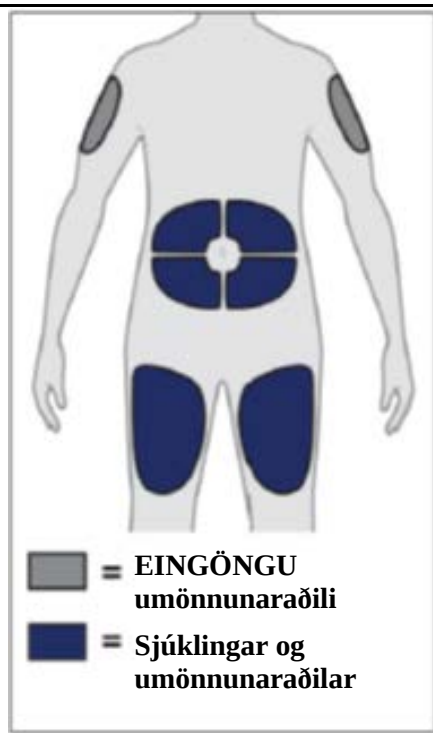
- Skoðaðu lyfið til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.
 - **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
 - Þú gætir séð loftbólur í vökvanum. Slíkt er eðlilegt.



Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

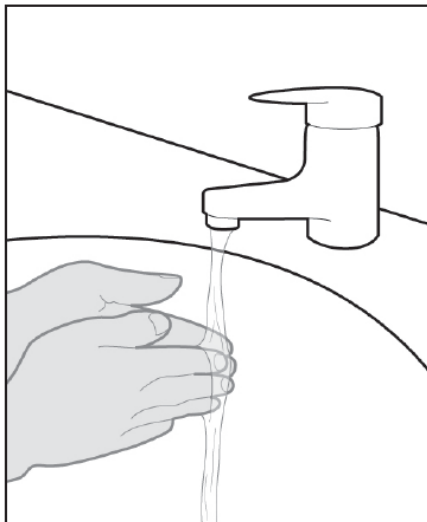
- Leyfðu áfylltu sprautunni að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.
 - **Ekki** reyna að verma áfylltu sprautuna með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

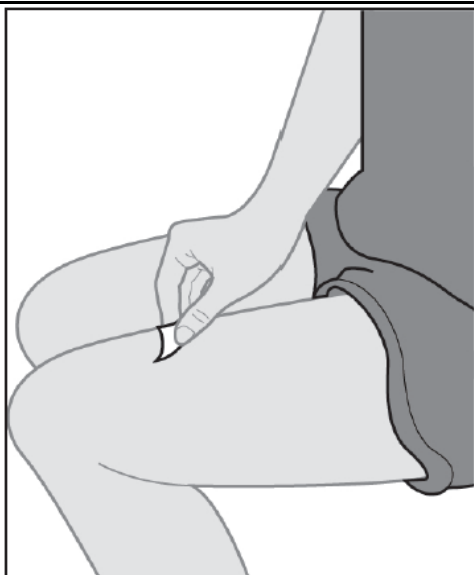
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef þú ert með sóra skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

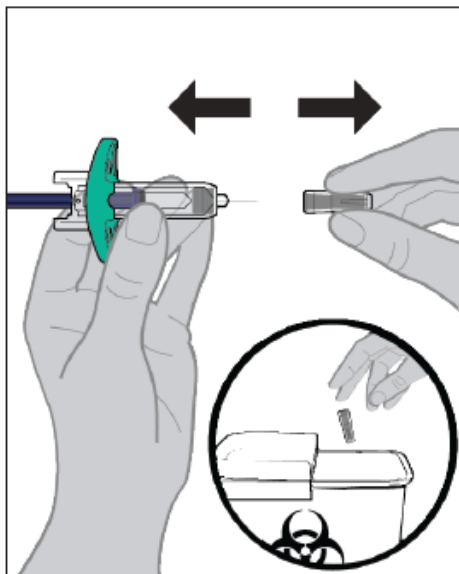
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

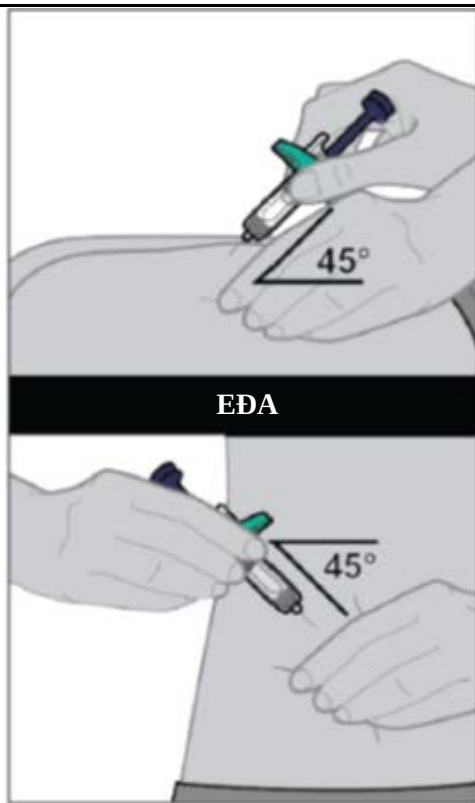
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu
 - **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrir en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hettuna

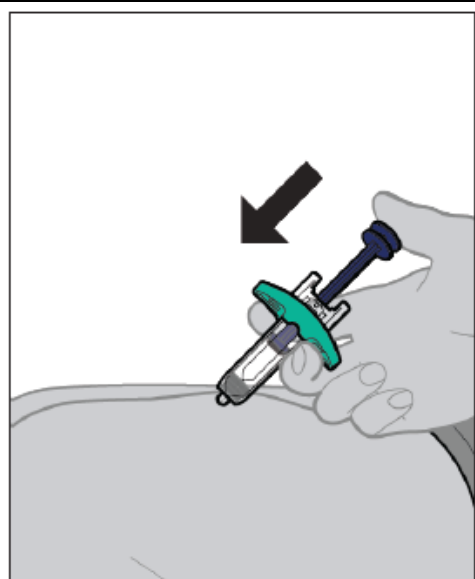
- a. Fjarlægðu hettuna með því að halda um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi. Dragðu hettuna varlega beint af með hinni hendinni.
 - **Ekki** á að fjarlægja hettuna fyrir en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina. Ef það er gert er hættu á nálarstungum fyrir slysi.
 - **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna. Settu lokið strax í ílátið fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Stingdu áfylltu sprautunni í stungustaðinn.

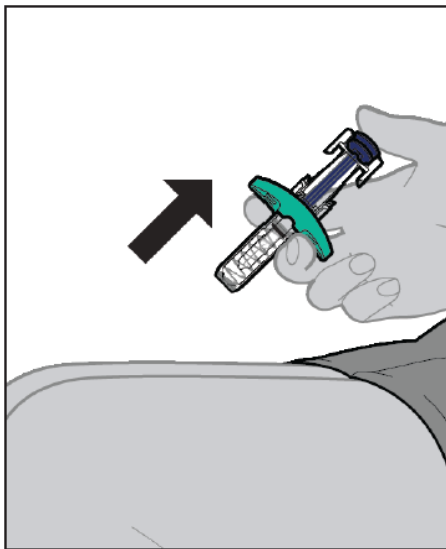
- Klíptu varlega í húðflipa á stungustaðnum með einni hendi.
- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og settu nálina alveg í húðfellinguna með 45-gráðu horni með snöggri hreyfingu eins og verið sé að kasta pílu.



Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

- Þegar nálin er komin inn skaltu sleppa húðinni.
 - Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður þar til allur vökvinn hefur verið gefinn og sprautan er tóm.
- Ekki** breyta stungustað áfylltu sprautunnar eftir að inndæling er hafin.



Mynd K

11. Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- a. Þegar áfyllta sprautan er tóm skaltu taka þumalinn varlega af stimplinum þar til öll nálin er hulin með nálarvörninni.
- b. Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.

- **Ekki** endurnýta áfylltu sprautuna.
- **Ekki** nudda stungustaðinn.



Mynd L

12. Förgun áfylltrar sprautu

- a. Fleygðu notuðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- b. Fleygja má sprittþurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
 - Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yuflyma 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 Yuflyma og á meðan meðferð með Yuflyma stendur. Hafðu **áminningarkortið** við höndina meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Yuflyma.
- 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 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 Yuflyma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma
3. Hvernig nota á Yuflyma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yuflyma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Yuflyma og við hverju það er notað

Yuflyma inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfi líkamans.

Yuflyma er ætlað til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri leiðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sóraliðbólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

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

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF α , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Yuflyma úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

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

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

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjöliliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum.

Yuflyma er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sínar tengjast beinum.

Yuflyma er notað til meðferðar á festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbindinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbindinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Yuflyma er notað til meðferðar á alvarlegri hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbindinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Yuflyma er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Yuflyma getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum og
- alvarlegum langvinnum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmýndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Yuflyma getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Yuflyma er notað til meðferðar hjá

- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

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

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma

Ekki má nota Yuflyma:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytu, tannvandamál.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmi

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Yuflyma hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
 - berklar
 - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
 - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Yuflyma í einhvern tíma.

- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
-
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem eykur hættu á sýkingum.
-
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Yuflyma er notað. Þú og læknirinn þinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu meðan á meðferð með

Yuflyma stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- 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. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Yuflyma.
 - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Yuflyma mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Yuflyma hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
 - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
 - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
 - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Yuflyma valdið því að veiran verði virk á ný.
 - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fáiir eða haldir áfram að fá Yuflyma. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Yuflyma.
 - Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni.
 - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Yuflyma er hafin.
 - Ef þú hefur fengið Yuflyma 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 þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið Yuflyma á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðingar 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. Vera má að lækinn ákveði að stöðva meðferðina. Þeir sem fá þrálátan hita, fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölv eiga tafarlaust að leita til læknis.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Yuflyma eða aðra TNF-blokka.
 - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitlkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) 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 Yuflyma. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð eitlæxla hjá sjúklingum sem nota Yuflyma. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
 - Látið lækinn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Yuflyma.
 - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Yuflyma.
 - 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 langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Yuflyma 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 Yuflyma.

Notkun annarra lyfja samhliða Yuflyma

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú skalt ekki nota Yuflyma með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Yuflyma ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstgjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Yuflyma skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Yuflyma á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu Yuflyma.
- Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Yuflyma.
- Ef þú færð Yuflyma á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Yuflyma á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Yuflyma getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Yuflyma.

Yuflyma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,4 ml skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Yuflyma

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

Ráðlagðir skammtar Yuflyma fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Yuflyma ef þú þarft aðra skammtastærð.

Iktsýki, sóraliðbólga, hryggik eða áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggik samkvæmt myndgreiningu		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Yuflyma. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Yuflyma eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða

		Yuflyma, getur lækinn ákveðið að gefa Yuflyma 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
--	--	--

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn frá 2 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við.

Festumeinstengd líðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við.

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur lækinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við.
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 20 mg, fylgt á eftir með 20 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækurinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Yuflyma 40 mg aðra hverja viku, gæti lækurinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns-sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækurinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn) tveimur vikum síðar Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Lækurinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Crohns-sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg, síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir

Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Yuflyma. Yuflyma má einnig gefa eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

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

Ef notaður er stærri skammtur af Yuflyma en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysn með Yuflyma oftár en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef gleymist að nota Yuflyma

Ef þú gleymir að sprauta þig með Yuflyma skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Yuflyma

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Yuflyma. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Yuflyma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækinn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Yuflyma.

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

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

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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)
- sýkingar í eyra
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga

- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, upphemba, 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 (proti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða móttöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfali
- 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 vökvassöfnun í brjóstholi)

- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- örmyndun
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (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 mænisigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

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

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sem er sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum herpes-veiru 8 í mönnum. Kaposi-sarkmein birtist oftast sem fjólublá sár á húð.
- lifrabilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvaþroti (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun Yuflyma geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Meðal þessa eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 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 hverjum 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 hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðþróf)

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

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Yuflyma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Yuflyma áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 31 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 31 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yuflyma inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru edikssýra, natríumasetat þríhýdrat, glýsín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Yuflyma áfyllts lyfjapenna og pakkningastærðir

Yuflyma 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af lausn.

Yuflyma áfylltur lyfjapenni er einnota inndælingarkerfi með sjálfvirkum aðgerðum. Á báðum hliðum lyfjapennans er gluggi þar sem hægt er að sjá Yuflyma lausnina inni í lyfjapennanum.

Hver pakkning af Yuflyma áfylltum lyfjapenna inniheldur 1, 2, 4 eða 6 áfyllta lyfjapenna. Með pakkningunni með 1 áfylltum lyfjapenna fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara). Með pakkningum með 2, 4 og 6 áfylltum lyfjapennum fylgir 1 sprittþurrka hverjum lyfjapenna.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Markaðsleyfishafi

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Framleiðandi

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Þýskalandi

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spánn

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

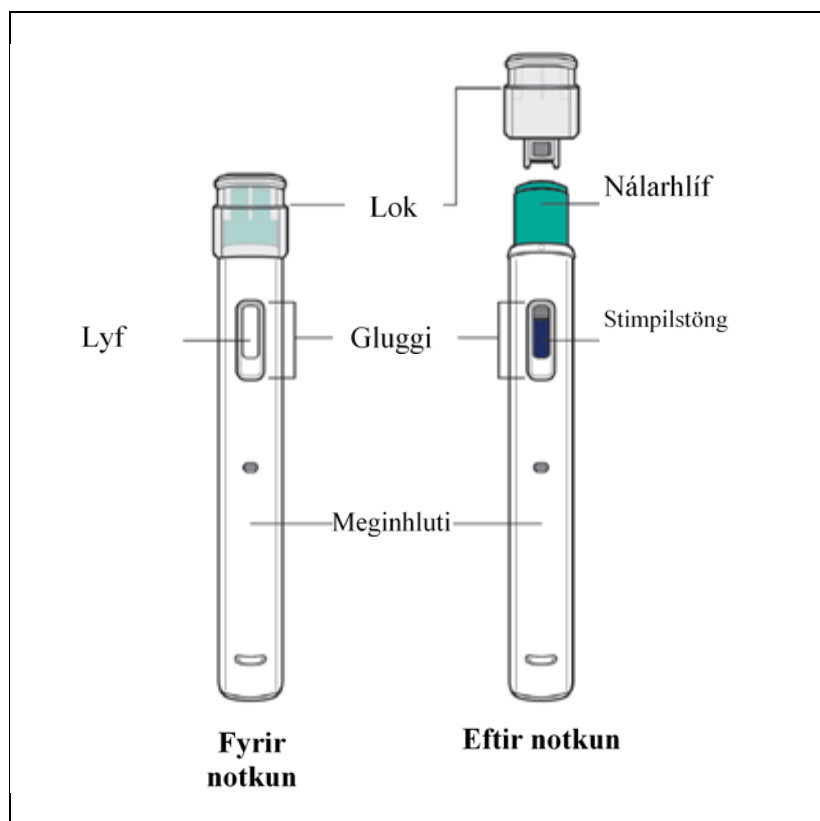
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

7. Notkunarleiðbeiningar

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig með áfyllta Yuflyma lyfjapennanum. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu **ekki** inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hvern áfylltan lyfjapenna aðeins fyrir eina inndælingu.

Yuflyma - Áfylltur lyfjapenni



Mynd A

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef:

- hann er sprunginn eða brotinn
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

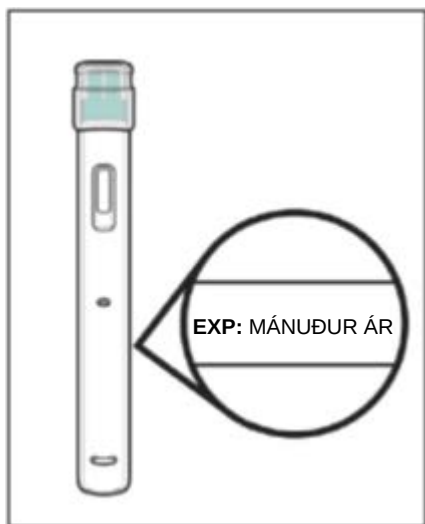
Ekki á að fjarlægja hlífina fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn ná ekki til.

1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
- Fjarlægðu 1 áfylltan lyfjapenna úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
- Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:
 - Áfylltur lyfjapenni
 - 1 sprittþurrka

Fylgir ekki í öskjunni:

- Bómullarhnoðri eða grisja
- Plástur
- Ílát fyrir oddhvassa hluti



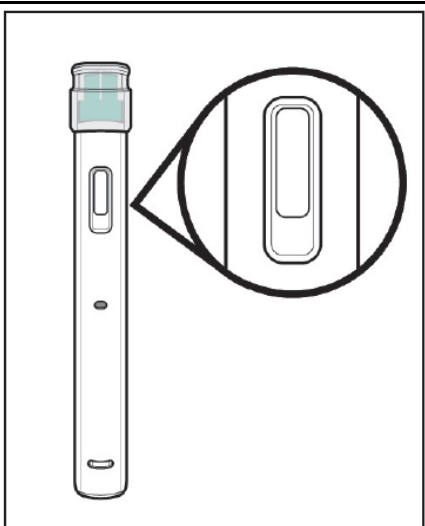
Mynd B

2. Skoðaðu áfyllta lyfjapennann

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfyllta lyfjapennann til þess að tryggja að hann sé ekki brotinn eða skemmdur.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfyllta lyfjapennans.

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef:

- hann er sprunginn eða brotinn.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



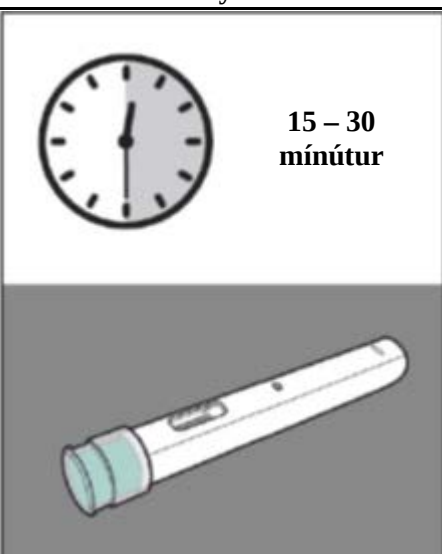
Mynd C

3. Skoðaðu lyfið.

- Skoðaðu í gegnum gluggann til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.

Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef lausnin er

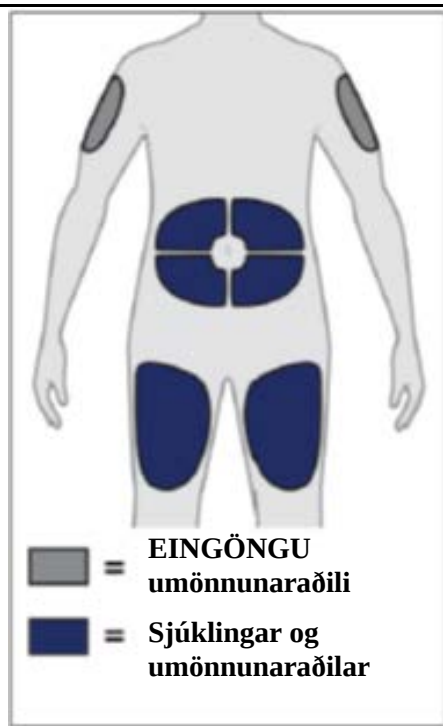
- mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
- Þú gætir séð loftbólur í vökvannum. Slíkt er eðlilegt.



Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

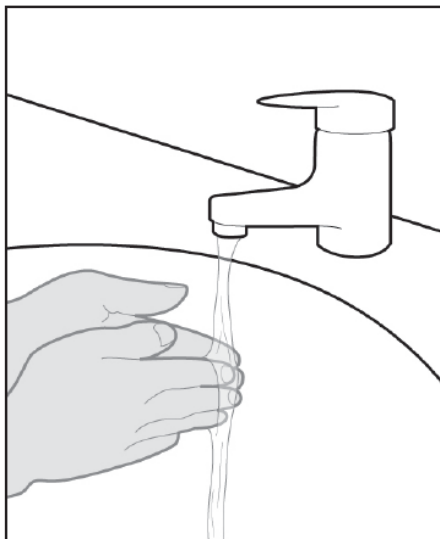
- Leyfðu áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.
 - **Ekki** reyna að verma áfyllta lyfjapennann með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

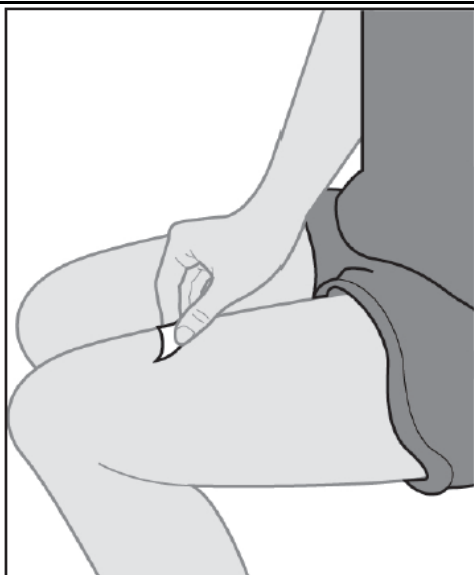
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef þú ert með sóra skaltu ekki sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

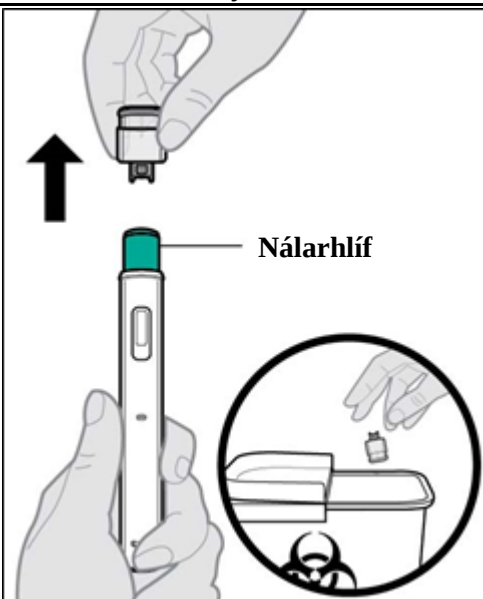
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

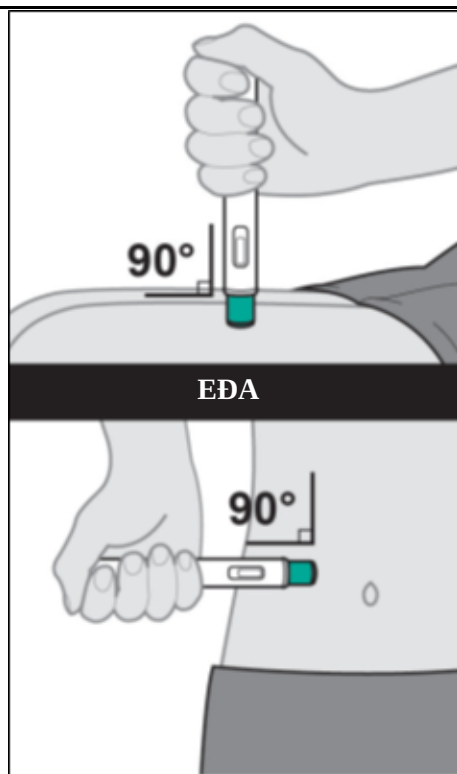
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu.
 - **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrr en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hlífina

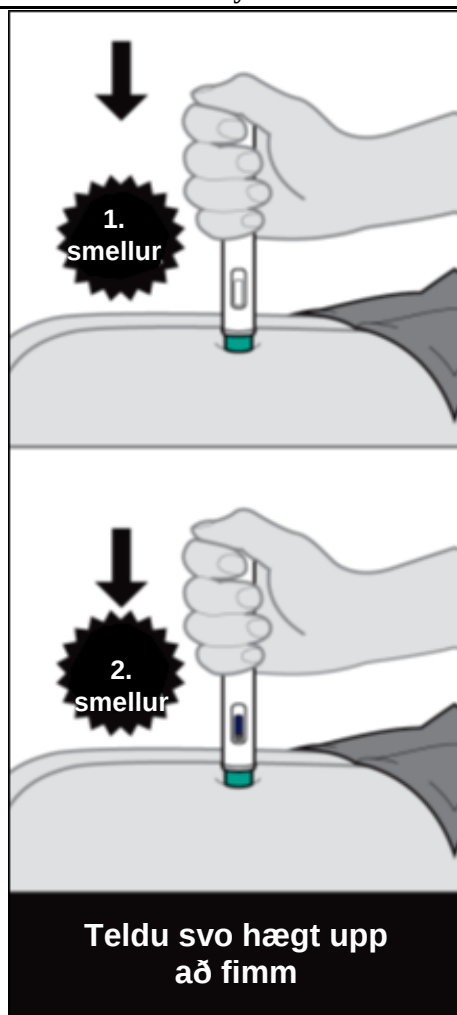
- a. Haltu um meginhluta áfyllta lyfjapennans með einni hendi þannig að hlíf sé efst. Dragðu hlífina varlega beint af með hinni hendinni.
 - Ekki á að fjarlægja hlífina fyrr en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina eða nálarhlífina. Ef það er gert er hætt á nálarstungum fyrir slysi.
 - **Ekki** setja hlífina aftur á áfyllta lyfjapennann. Settu lokið strax í ílát með biohazard symboli fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Komið áfyllta lyfjapennanum fyrir á stungustaðnum.

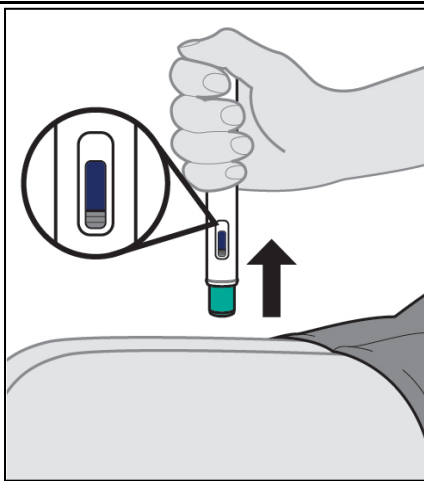
- a. Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að þú getir séð gluggann.
- b. Án þess að klípa í húðina eða strekkja á henni skaltu setja áfyllta lyfjapennann yfir stungustaðinn með 90-gráðu horni.



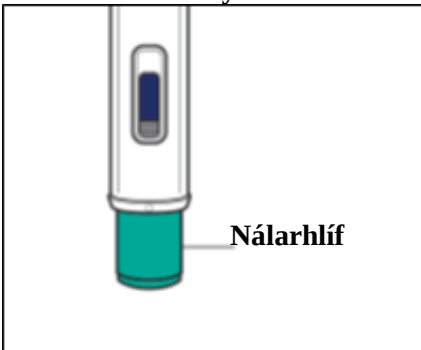
Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

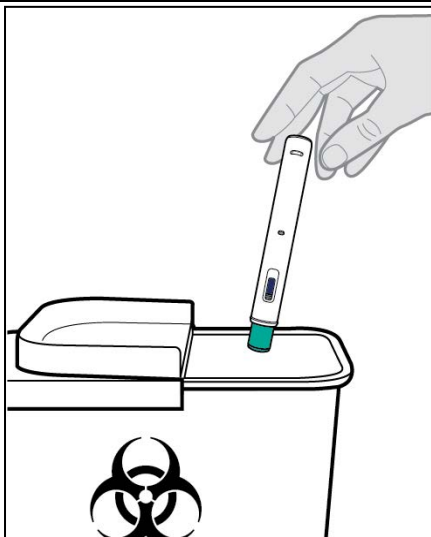
- a. Þrýstu áfyllta lyfjapennanum **þétt** að húðinni. Þegar inndæling hefst heyrirðu fyrsta háa „smellinn“ og bláa stimpilstöngin byrjar að fylla gluggann.
 - b. Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram fast að húðinni og hlustaðu eftir öðrum háum „smelli“
 - c. Eftir að þú heyrir annan háa „smellinn“ skaltu halda áfram að halda áfyllta lyfjapennanum fast að húðinni og telja hægt upp að 5 til að tryggja að þú fáir allan skammtinn.
- **Ekki** breyta stungustað áfyllta lyfjapennans eftir að inndæling er hafin.



Mynd K



Mynd L



Mynd M

11. Fjarlægðu áfyllta lyfjapennann af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- Líttu á lyfjapennann og gakktu úr skugga um að bláa stimpilstöngin með gráa toppnum fylli allan gluggann.
- Taktu áfyllta lyfjapennann frá húðinni.
 - Eftir að þú tekur áfyllta lyfjapennann af stungustaðnum er nálin hulin sjálfkrafa. **Ekki** setja lokið aftur á lyfjapennann.
 - Ef glugginn er ekki alveg blár eða svo virðist sem enn sé verið að dæla lyfinu þýðir það að þú hefur ekki fengið allan skammtinn. Hafðu umsvifalaust samband við heilbrigðisstarfsmann.
- Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.
 - Ekki** endurnýta áfyllta lyfjapennann.
 - Ekki** nudda stungustaðinn.

12. Flegðu áfyllta lyfjapennanum

- Flegðu notaða áfyllta lyfjapennanum í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- Flegja má sprittþurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
 - Geymdu áfyllta lyfjapennann og ílátið með notuðum lyfjapennum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yuflyma 80 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 innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Yuflyma og á meðan meðferð með Yuflyma stendur. Hafðu áminningarkortið við höndina meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Yuflyma.
- 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 lækniinn 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 Yuflyma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma
3. Hvernig nota á Yuflyma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yuflyma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Yuflyma og við hverju það er notað

Yuflyma inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfi líkamans.

Yuflyma er ætlað til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Yuflyma, adalimumab, er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku merkefni.

Merkefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF α , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Yuflyma úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

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

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

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnnum skellusóra hjá fullorðnum.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Yuflyma getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Crohns-sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Yuflyma er notað til meðferðar hjá

- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

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

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma

Ekki má nota Yuflyma:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytu, tannvandamál.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmi

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Yuflyma hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
 - berklar
 - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
 - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Yuflyma í einhvern tíma.
- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurtekna sýkingar eða aðra sjúkdóma sem eykur hættu á sýkingum.
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Yuflyma er notað. Þú og læknirinn þinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- 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. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Yuflyma.
 - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Yuflyma mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Yuflyma hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
 - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
 - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
 - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Yuflyma valdið því að veiran verði virk á ný.
 - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Yuflyma. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Yuflyma.
- Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni.
- Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusettt samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Yuflyma er hafin.
- Ef þú hefur fengið Yuflyma 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 þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið Yuflyma á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.

Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og ert í meðferð með Yuflyma þarf lækinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja lækni um frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða þjúp á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Lækinn ákveður hvort þú eigir að nota Yuflyma.

Hiti, marblettir, blæðingar 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. Vera má að lækinn ákveði að stöðva meðferðina. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölv eiga tafarlaust að leita til læknis.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Yuflyma eða aðra TNF-blokka.
 - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitlkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) 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 Yuflyma. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð eitlæxla hjá sjúklingum sem nota Yuflyma. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
 - Látið lækinn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Yuflyma.
 - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Yuflyma.
 - 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 langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Yuflyma 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 búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Yuflyma.

Notkun annarra lyfja samhliða Yuflyma

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú skalt ekki nota Yuflyma með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Yuflyma ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstgjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Yuflyma skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Yuflyma á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu Yuflyma.
- Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Yuflyma.
- Ef þú færð Yuflyma á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Yuflyma á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Yuflyma getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Yuflyma.

Yuflyma inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Yuflyma

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

Ráðlagðir skammtar Yuflyma fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Lækinn gæti ávísað öðrum styrk Yuflyma ef þú þarft aðra skammtastærð.

Iktsýki, sóraliðbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Yuflyma. Ef lækinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Yuflyma eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Yuflyma, getur lækinn ákveðið að gefa Yuflyma 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur lækinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Yuflyma 40 mg aðra hverja viku, gæti lækinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns-sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 160 mg skammti (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg, síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Yuflyma. Yuflyma má einnig gefa eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

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

Ef notaður er stærri skammtur af Yuflyma en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Yuflyma oftast en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef gleymist að nota Yuflyma

Ef þú gleymir að sprauta þig með Yuflyma skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Yuflyma

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Yuflyma. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Yuflyma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækinn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fólvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Yuflyma.

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

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

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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)
- sýkingar í eyra
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking

- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (proti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein

- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- 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 vökvasófnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- örmyndun
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (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 sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)

- Kaposi-sarkmein, sem er sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum herpes-veiru 8 í mönnum. Kaposi-sarkmein birtist oftast sem fjólublá sár á húð.
- lifrabilun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvaþroti (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun Yuflyma geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Meðal þessa eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 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 hverjum 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 hverjum 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 lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yuflyma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfylltu sprautuna **með nálarvörn** í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Yuflyma áfyllta sprautu með nálarvörn má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 31 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 31 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yuflyma inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru edikssýra, natríumasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Yuflyma áfylltrar sprautu með nálarvörn og pakkningastærðir

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn kemur sem dauðhreinsuð lausn af 80 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Yuflyma áfyllt sprauta er sprauta úr gleri sem inniheldur lausn af adalimumabi. Með pakkningunni með 1 áfylltri sprautu fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara).

Yuflyma áfyllta sprautan er úr gleri og með nálarvörn og inniheldur adalimumab lausn. Með pakkningunni með 1 áfylltri sprautu með nálarvörn fylgja 2 sprittþurrkur (ein til vara).

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

Markaðsleyfishafi

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Framleiðandi

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Þýskalandi

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spánn

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

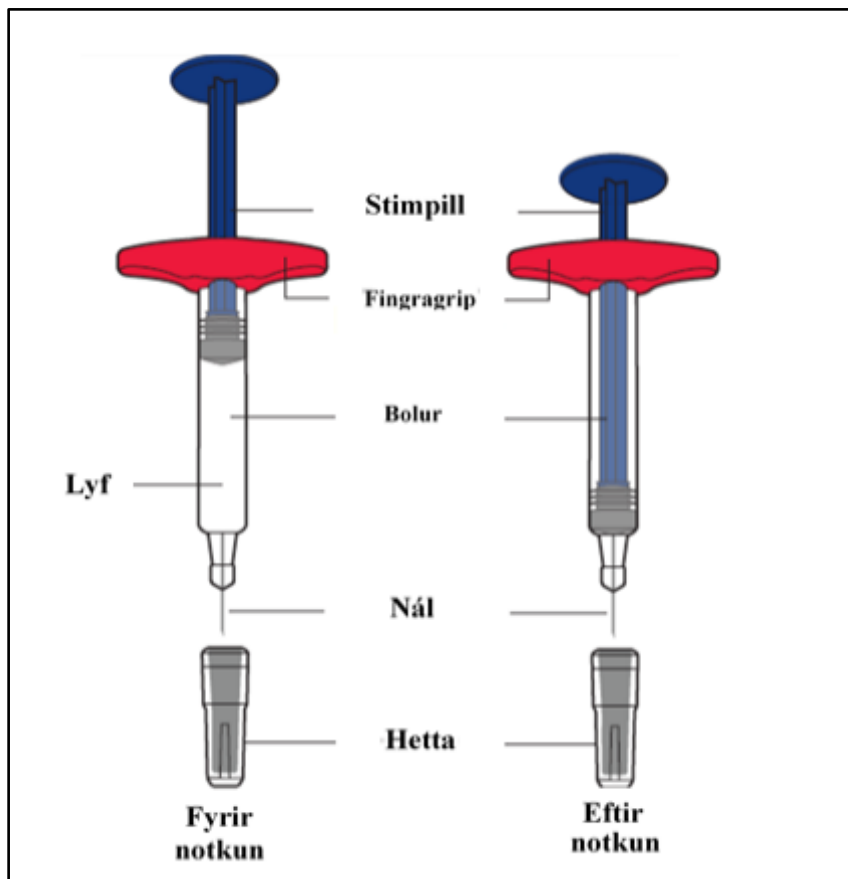
Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

7. Notkunarleiðbeiningar

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig undir húð með áfylltu Yuflyma sprautunni. Lesið fyrst allar leiðbeiningamar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu **ekki** inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hverja áfyllta sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

Yuflyma - áfyllt sprauta



Mynd A

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

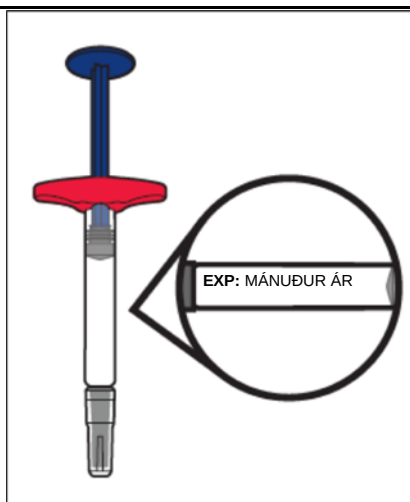
Ekki á að taka nálarhettuna af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn hvorki ná til né sjá.

1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
- Fjarlægðu 1 áfyllta sprautu úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
 - Haltu utan um bol sprautunnar þegar þú fjarlægir hana úr öskjunni. Ekki snerta stimpilinn.
- Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:
 - Áfyllt sprauta
 - Sprittþurrka

Fylgir ekki í öskjunni:

- Bómullarhnoðri eða grisja
- Plástur
- Ílát fyrir oddhvassa hluti



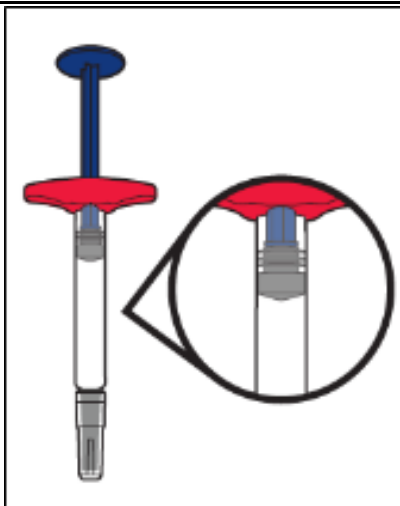
Mynd B

2. Skoðaðu áfylltu sprautuna:

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfylltu sprautuna til þess að tryggja að hún sé ekki brotin eða skemmd.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfylltu sprautunnar.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

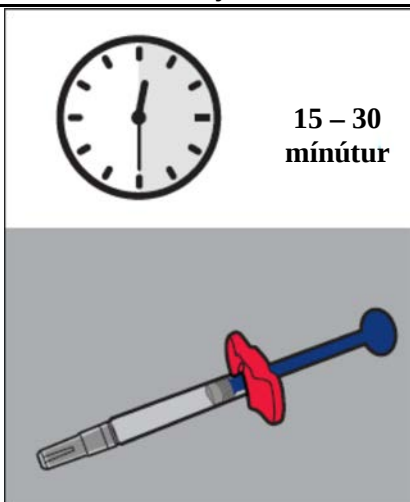
- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



Mynd C

3. Skoðaðu lyfið

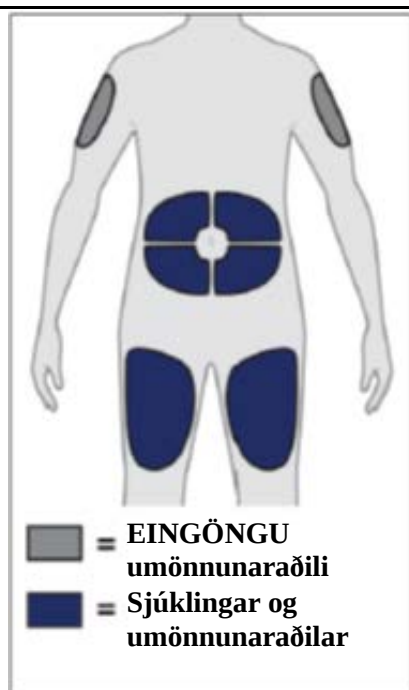
- Skoðaðu lyfið til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.
 - **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
 - Þú gætir séð loftbólur í vökvanum. Slíkt er eðlilegt.



Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

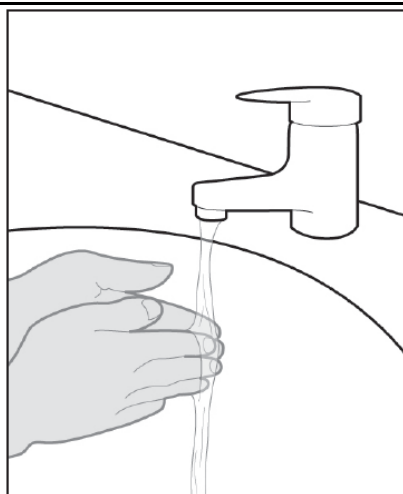
- Leyfðu áfylltu sprautunni að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.
 - **Ekki** reyna að verma áfylltu sprautuna með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

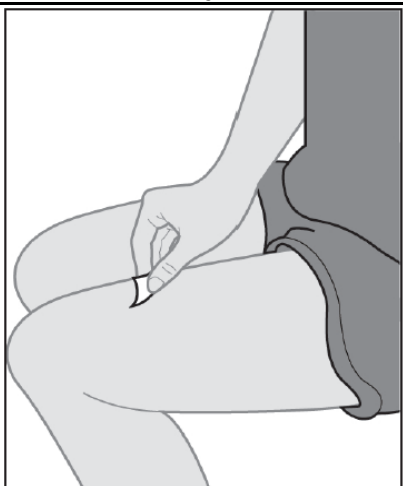
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef þú ert með sóra skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

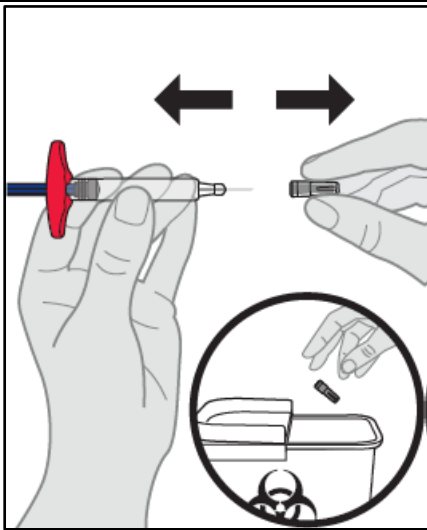
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

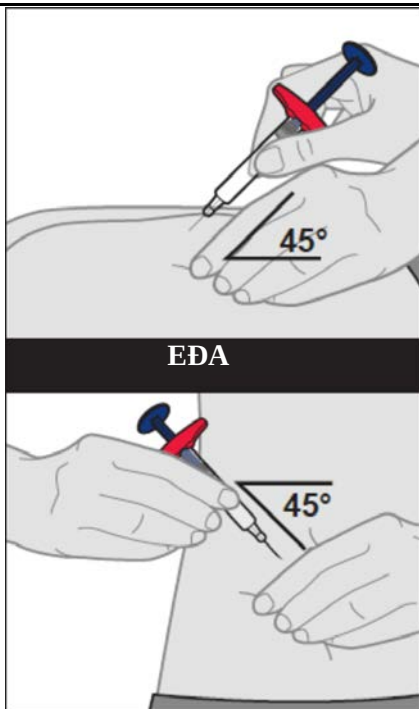
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu
- **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrr en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hettuna

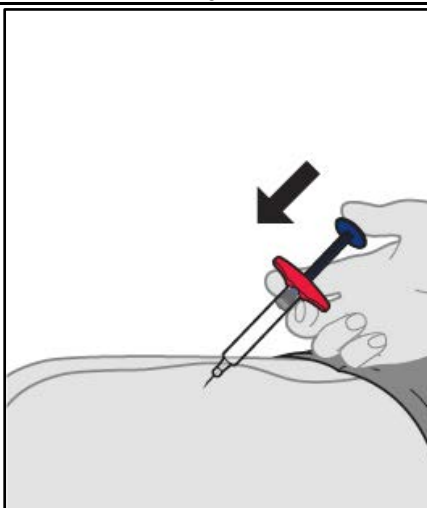
- a. Fjarlægðu hettuna með því að halda um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi. Dragðu hettuna varlega beint af með hinni hendinni.
 - **Ekki** á að fjarlægja hettuna fyrr en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina. Ef það er gert er hætta á nálarstungum fyrir slysn.
 - **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna. Settu lokið strax í ílátið fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Stingdu áfylltu sprautunni í stungustaðinn.

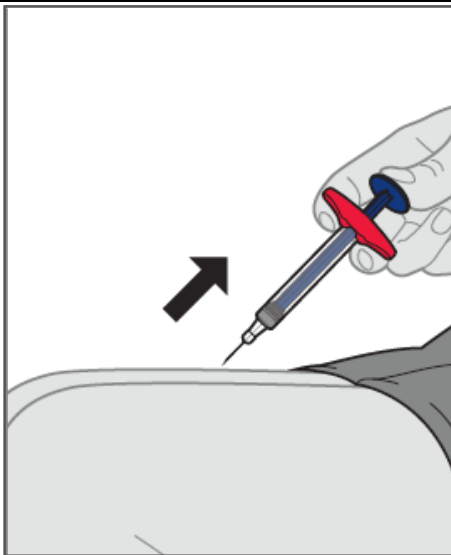
- a. Klíptu varlega í húðflipa á stungustaðnum með einni hendi.
- b. Haltu um bol áfylltu sprautunnar og settu nálina alveg í húðfellinguna með 45-gráðu horni með snöggri hreyfingu eins og verið sé að kasta pílu.



Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

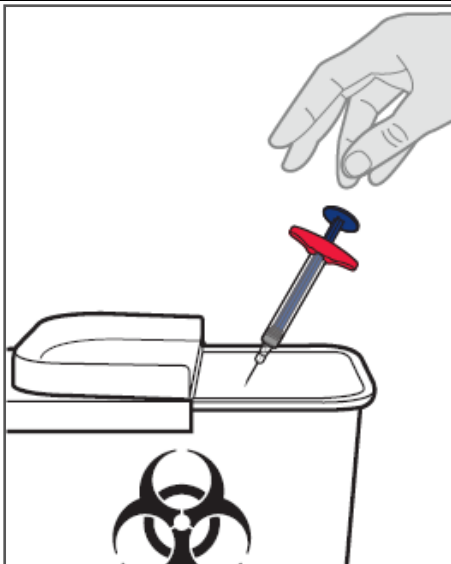
- a. Þegar nálin er komin inn skaltu sleppa húðinni.
- b. Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður þar til allur vökvinn hefur verið gefinn og sprautan er tóm.
 - **Ekki** breyta stungustað áfylltu sprautunnar eftir að inndæling er hafin.



Mynd K

11. Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- a. Þegar áfyllta sprautan er tóm skaltu fjarlægja áfylltu sprautuna frá húðinni og viðhalda sama halla og þegar henni var stungið inn.
- b. Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.
 - **Ekki** endurnýta áfylltu sprautuna.
 - **Ekki** snerta nálina eða setja hettuna aftur á hana.
 - **Ekki** nudda stungustaðinn.

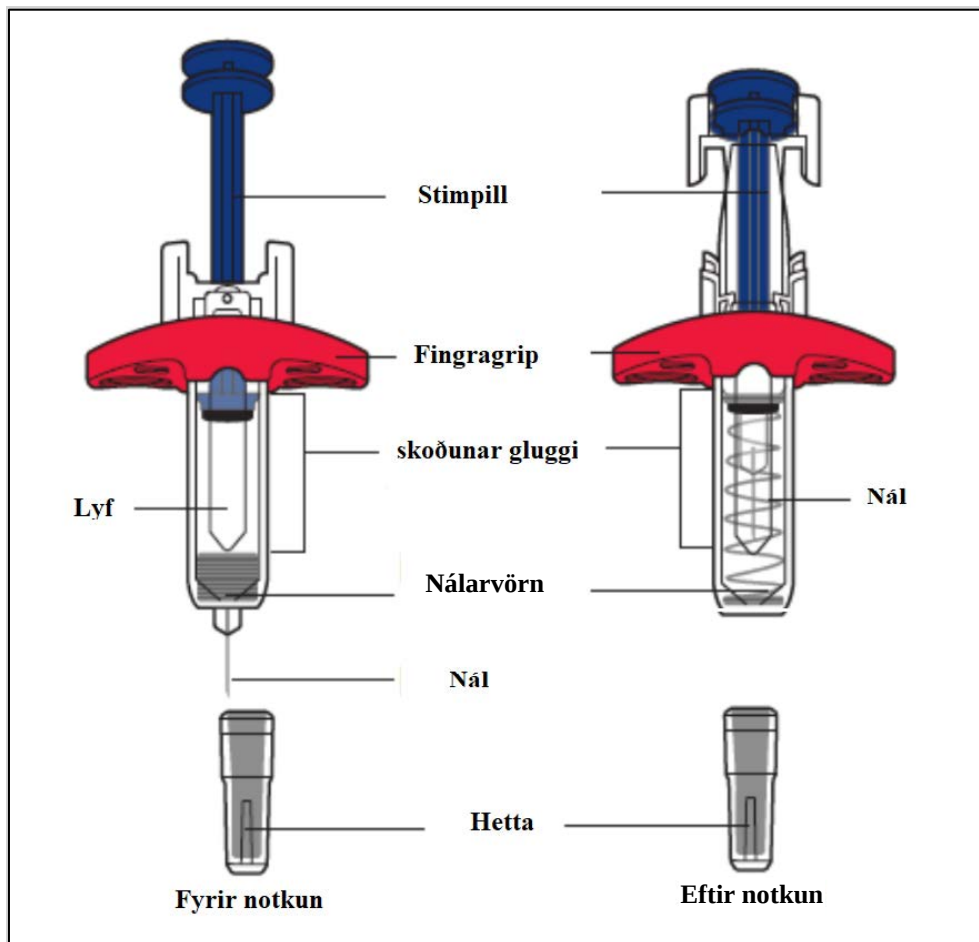


Mynd L

12. Förgun áfylltrar sprautu

- **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna.
- a. Fleygðu notuðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum lækis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
 - b. Fleygja má sprittþurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
 - Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Yuflyma áfyllt sprauta með nálarvörn



Mynd A

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

Ekki á að taka nálarhettuna af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn hvorki ná til né sjá.

1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

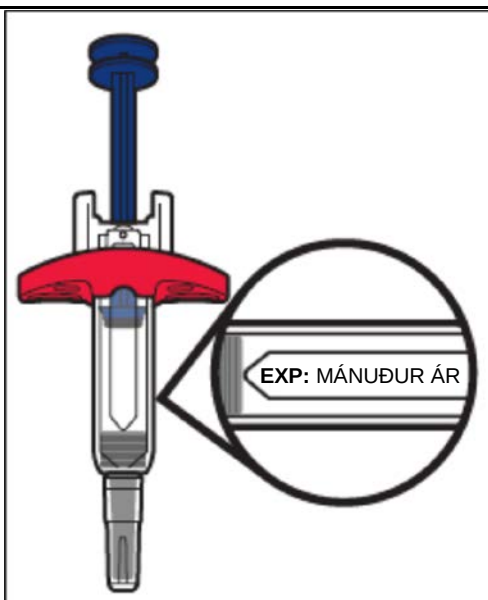
- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
- Fjarlægðu 1 áfyllta sprautu úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
 - Haltu utan um bol sprautunnar þegar þú fjarlægir hana úr öskjunni. Ekki snerta stimpilinn.

c. Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:

- Áfyllt sprauta
- Sprittþurrka

Fylgir ekki í öskjunni:

- Bómullarhnoðri eða grisja
- Plástur
- Ílát fyrir oddhvassa hluti



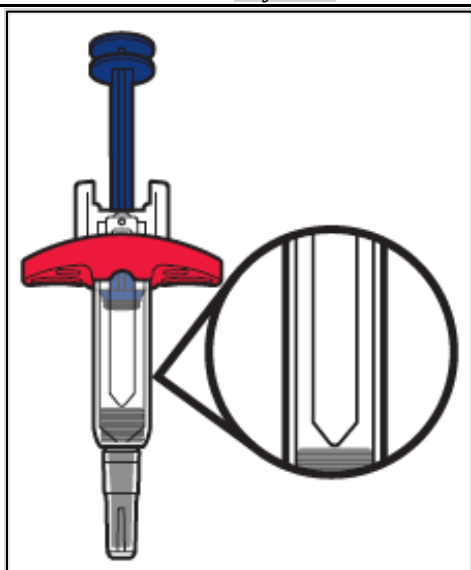
Mynd B

2. Skoðaðu áfylltu sprautuna:

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfylltu sprautuna til þess að tryggja að hún sé ekki brotin eða skemmd.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfylltu sprautunnar.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

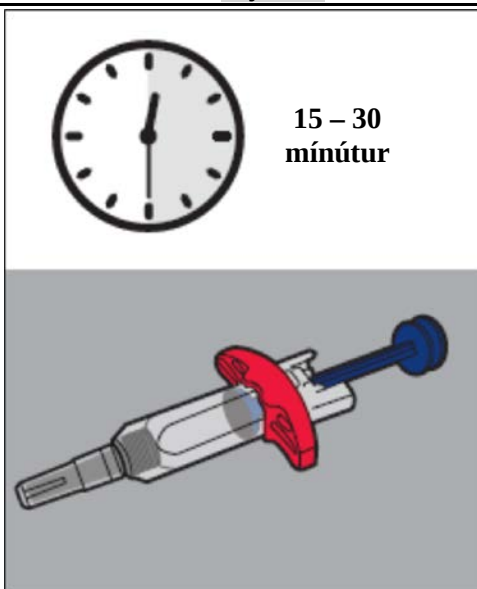
- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



Mynd C

3. Skoðaðu lyfið

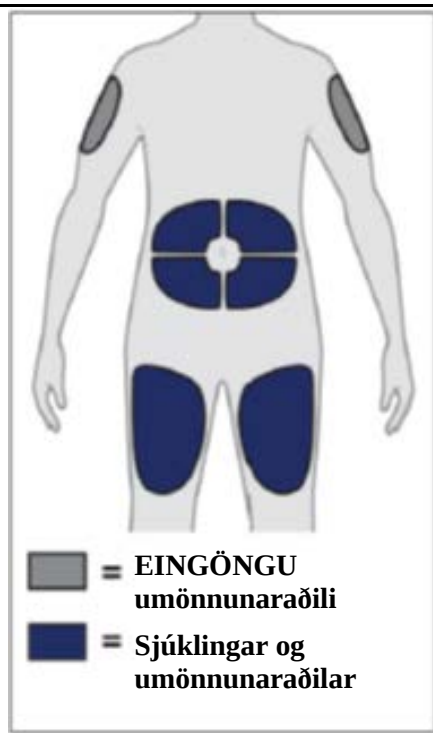
- Skoðaðu lyfið til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.
 - **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
 - Þú gætir séð loftbólur í vökvanum. Slíkt er eðlilegt.



Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

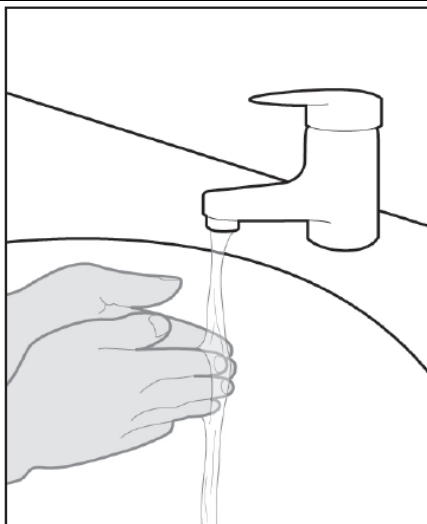
- Leyfðu áfylltu sprautunni að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.
 - **Ekki** reyna að verma áfylltu sprautuna með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

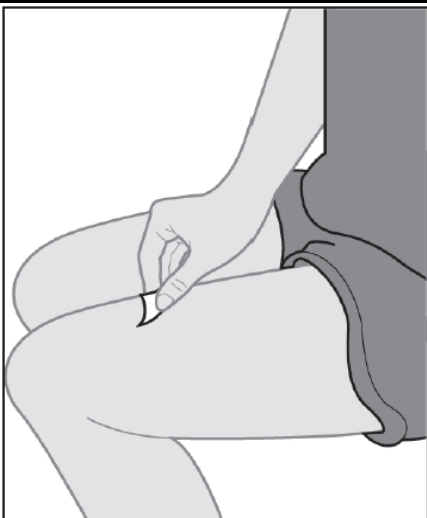
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef þú ert með sóra skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

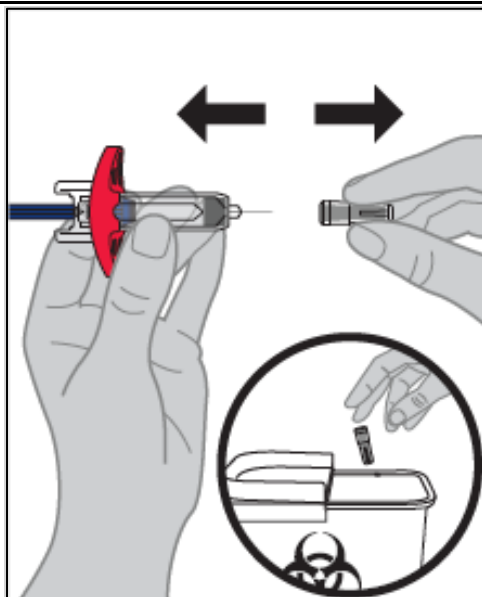
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

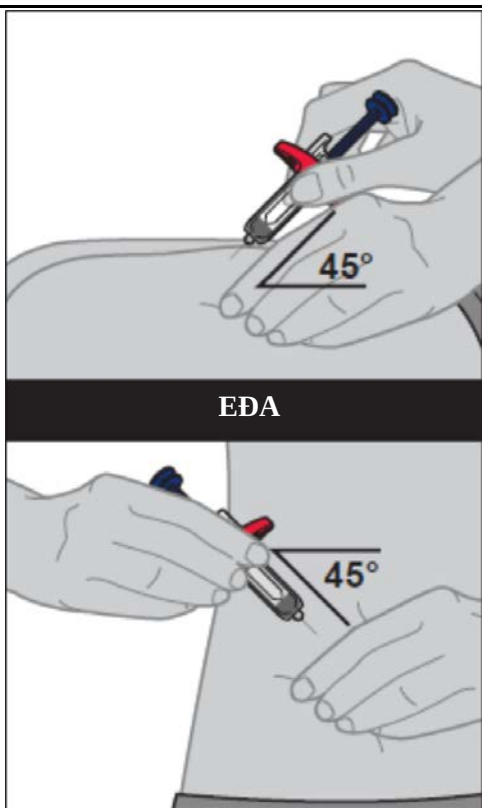
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu
- **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrr en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hettuna

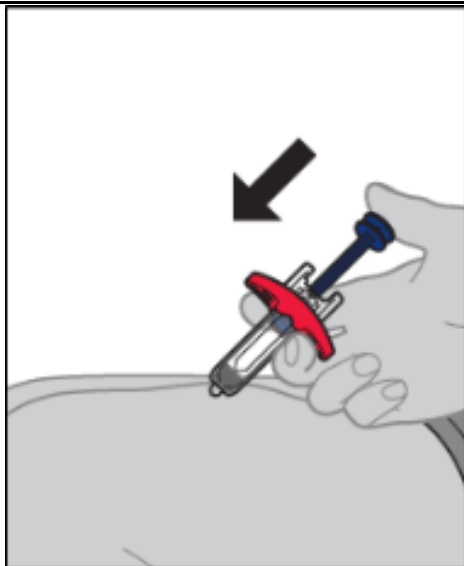
- a. Fjarlægðu hettuna með því að halda um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi. Dragðu hettuna varlega beint af með hinni hendinni.
 - **Ekki** á að fjarlægja hettuna fyrr en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina. Ef það er gert er hættu á nálarstungum fyrir slysn.
 - **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna. Settu lokið strax í ílátið fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Stingdu áfylltu sprautunni í stungustaðinn.

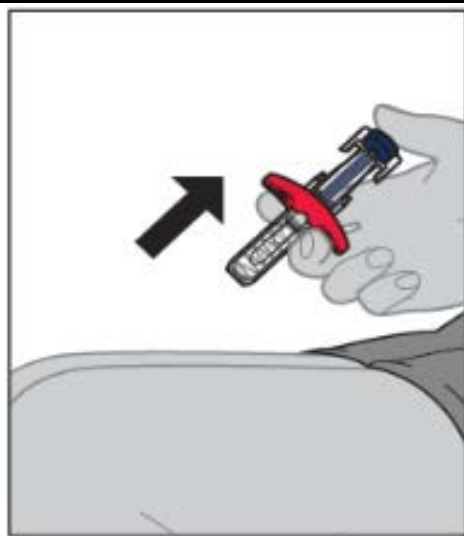
- a. Klíptu varlega í húðflipa á stungustaðnum með einni hendi.
- b. Haltu um bol áfylltu sprautunnar og settu nálina alveg í húðfellinguna með 45-gráðu horni með snöggri hreyfingu eins og verið sé að kasta pílu.



Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

- a. Þegar nálin er komin inn skaltu sleppa húðinni.
- b. Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður þar til allur vökvinn hefur verið gefinn og sprautan er tóm.
 - **Ekki** breyta stungustað áfylltu sprautunnar eftir að inndæling er hafin.



Mynd K

11. Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- a. Þegar áfyllta sprautan er tóm skaltu taka þumalinn varlega af stimplinum þar til öll nálin er hulin með nálarvörninni.
- b. Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.
 - **Ekki** endurnýta áfylltu sprautuna.
 - **Ekki** nudda stungustaðinn.



Mynd L

12. Förgun áfylltrar sprautu

- a. Fleygðu notuðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- b. Fleygja má sprittþurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
 - Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yuflyma 80 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 innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Yuflyma og á meðan meðferð með Yuflyma stendur. Hafðu áminningarkortið við höndina meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Yuflyma.
- 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 Yuflyma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma
3. Hvernig nota á Yuflyma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yuflyma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Yuflyma og við hverju það er notað

Yuflyma inniheldur virka efnið adalimumab, sem er lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfi líkamans.

Yuflyma er ætlað til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

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

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF α , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Yuflyma úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

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

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

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnnum skellusóra hjá fullorðnum.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gróftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Yuflyma getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Yuflyma er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans. Yuflyma er notað til meðferðar hjá

- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

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

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Yuflyma.

2. Áður en byrjað er að nota Yuflyma

Ekki má nota Yuflyma:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytu, tannvandamál.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmi

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

Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Yuflyma hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
 - berklar
 - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
 - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Yuflyma í einhvern tíma.

- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
-
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurtekna sýkingar eða aðra sjúkdóma sem eykur hættu á sýkingum.
-
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Yuflyma er notað. Þú og læknirinn þinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- 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. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Yuflyma.
 - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Yuflyma mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Yuflyma hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
 - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
 - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
 - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Yuflyma valdið því að veiran verði virk á ný.
 - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fáiir eða haldir áfram að fá Yuflyma. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Yuflyma.
 - Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni.
 - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Yuflyma er hafin.
 - Ef þú hefur fengið Yuflyma 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 þú segir lækni barnsins og öðru heilbrigðisstarfsfólki frá því að þú hafir fengið Yuflyma á meðgöngunni svo hægt sé að ákveða hvenær barnið þitt fær bólusetningu.

Hjartabilun

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

Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Yuflyma eða aðra TNF-blokka.
 - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmergin).
 - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Yuflyma. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Yuflyma. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
 - Látið lækinn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Yuflyma.
 - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Yuflyma.
 - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Yuflyma 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 Yuflyma.

Notkun annarra lyfja samhliða Yuflyma

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þú skalt ekki nota Yuflyma með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Yuflyma ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstagjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Yuflyma skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Yuflyma á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu Yuflyma.
- Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Yuflyma.
- Ef þú færð Yuflyma á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Yuflyma á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

Akstur og notkun véla

Yuflyma getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Yuflyma.

Yuflyma inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Yuflyma

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

Ráðlagðir skammtar Yuflyma fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Lækinn geti ávísað öðrum styrk Yuflyma ef þú þarft aðra skammtastærð.

Iktsýki, sóraliðbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	40 mg aðra hverja viku	Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Yuflyma. Ef lækinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Yuflyma eingöngu. Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Yuflyma, getur lækinn ákveðið að gefa Yuflyma 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Skellusóri		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur lækinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.

Graftarmyndandi svitakirtlabólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækinn hefur ávísað.	Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.
Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.	Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Yuflyma 40 mg aðra hverja viku, gæti lækinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.

Crohns-sjúkdómur		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 160 mg skammti (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg	Fyrsti skammturinn 40 mg, síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Sáraristilbólga		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.	Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af Yuflyma sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Fullorðnir	Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn.	Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Yuflyma. Yuflyma má einnig gefa eitt og sér.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.
Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

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

Ef notaður er stærri skammtur af Yuflyma en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Yuflyma oftast en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

Ef gleymist að nota Yuflyma

Ef þú gleymir að sprauta þig með Yuflyma skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Yuflyma

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Yuflyma. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Yuflyma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækinn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Yuflyma.

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

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

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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)
- sýkingar í eyra
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking

- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein

- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- 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 vökvasófnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- örmyndun
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (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 sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

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

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)

- Kaposi-sarkmein, sem er sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum herpes-veiru 8 í mönnum. Kaposi-sarkmein birtist oftast sem fjólublá sár á húð.
- lifrabíllun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvaþroti (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun Yuflyma geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Meðal þessa eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 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 hverjum 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 hverjum 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 lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yuflyma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Yuflyma áfylltan lyfjapenna má geyma við stofuhita (allt að 25 °C) í að hámarki 31 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hann innan 31 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yuflyma inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru edikssýra, natríumasetat þríhýdrat, glýsín, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Útlit Yuflyma áfyllts lyfjapenna og pakkningastærðir

Yuflyma 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 80 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Yuflyma áfylltur lyfjapenni er einnota inndælingarkerfi með sjálfvirkum aðgerðum. Á báðum hliðum lyfjapennans er gluggi þar sem hægt er að sjá Yuflyma lausnina inni í lyfjapennanum.

Yuflyma áfyllti lyfjapenninn er fáanlegur í pakkningum sem innihalda:

- 1 áfylltur lyfjapenni til sjúklinganotkunar með 2 sprittþurrkum (1 til vara)
- 3 áfylltir pennar til sjúklinganotkunar með 4 sprittþurrkum (1 til vara)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Markaðsleyfishafi

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Framleiðandi

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Þýskalandi

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spánn

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

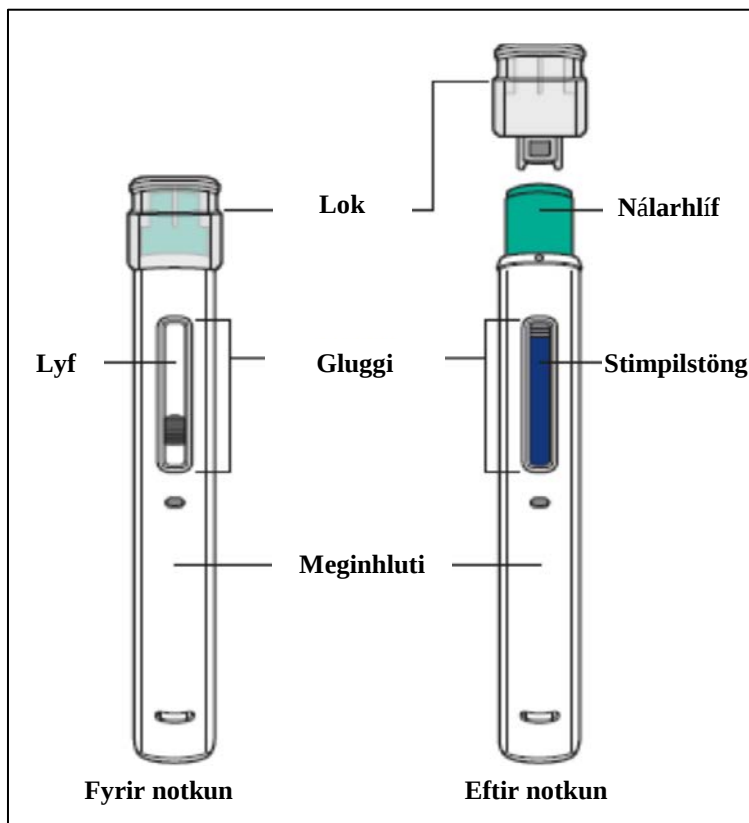
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

7. Notkunarleiðbeiningar

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta sig með áfyllta Yuflyma lyfjapennanum. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta þig.
- Reyndu **ekki** inndælingu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur þú séð um inndælinguna sjálf/sjálfur eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.
- Notið hvern áfylltan lyfjapenna aðeins fyrir eina inndælingu.

Yuflyma - Áfylltur lyfjapenni



Mynd A

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef:

- hann er sprunginn eða brotinn
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

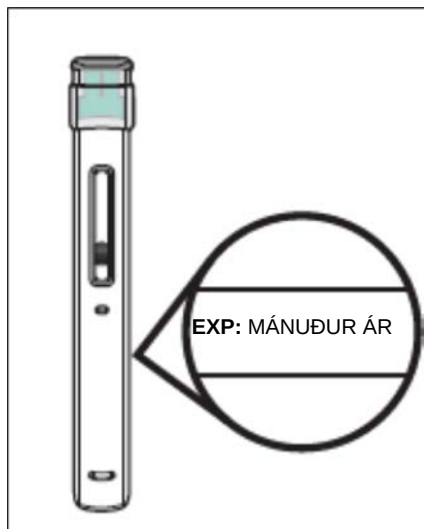
Ekki á að fjarlægja hlífina fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn ná ekki til.

1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
- Fjarlægðu 1 áfylltan lyfjapenna úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
- Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:
 - Áfylltur lyfjapenni
 - 1 sprittþurrka

Fylgir ekki í öskjunni:

- Bómullarhnoðri eða grisja
- Plástur
- Ílát fyrir oddhvassa hluti



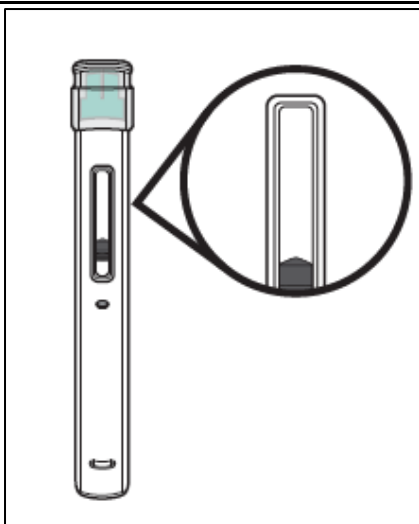
Mynd B

2. Skoðaðu áfyllta lyfjapennann

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfyllta lyfjapennann til þess að tryggja að hann sé ekki brotinn eða skemmdur.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfyllta lyfjapennans.

Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef:

- hann er sprunginn eða brotinn.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



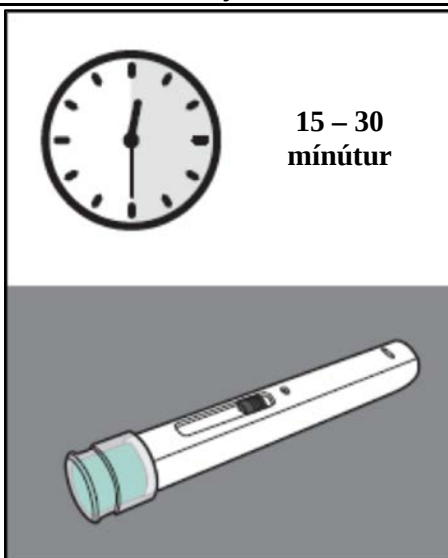
Mynd C

3. Skoðaðu lyfið.

- Skoðaðu í gegnum gluggann til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.

Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef lausnin er

- mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
- Þú gætir séð loftbólur í vökvannum. Slíkt er eðlilegt.

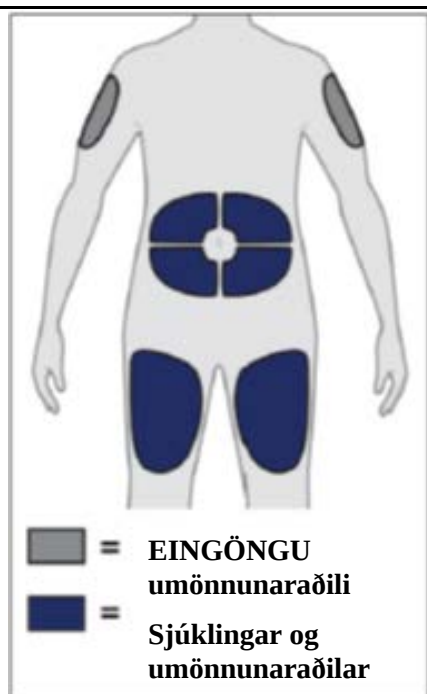


Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

- Leyfðu áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.

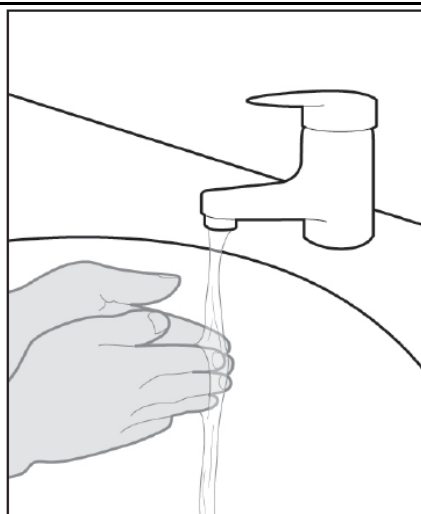
- **Ekki** reyna að verma áfyllta lyfjapennann með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

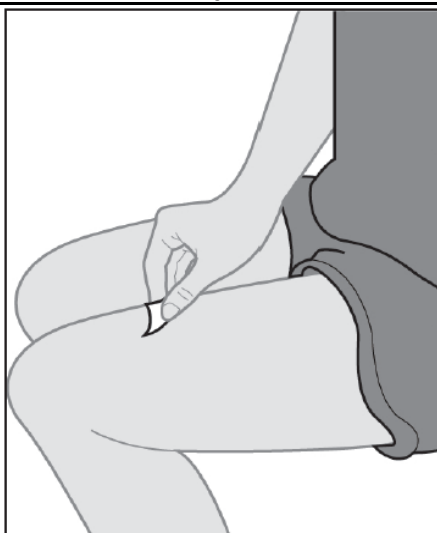
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef þú ert með sóra skaltu ekki sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

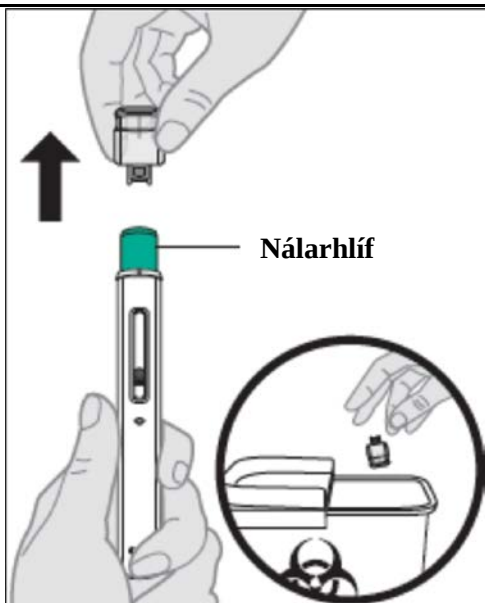
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

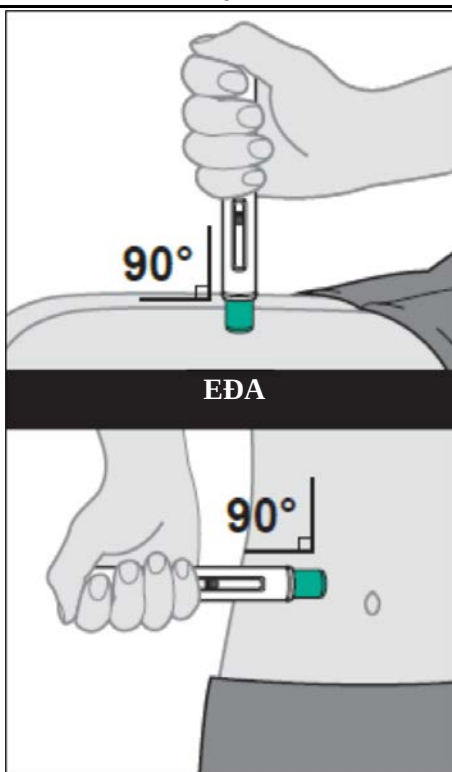
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu
- **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrr en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hlífina

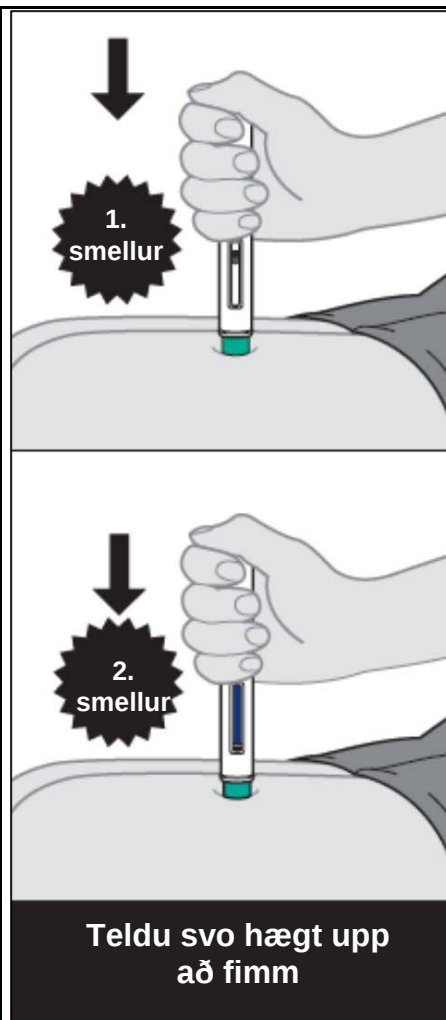
- a. Haltu um meginhluta áfyllta lyfjapennans með einni hendi þannig að hlífina sé efst. Dragðu hlífina varlega beint af með hinni hendinni.
 - Ekki á að fjarlægja hlífina fyrir en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina eða nálarhlífina. Ef það er gert er hætt á nálarstungum fyrir slysi.
 - **Ekki** setja hlífina aftur á áfyllta lyfjapennann. Settu lokið strax í ílátið fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Komið áfyllta lyfjapennanum fyrir á stungustaðnum.

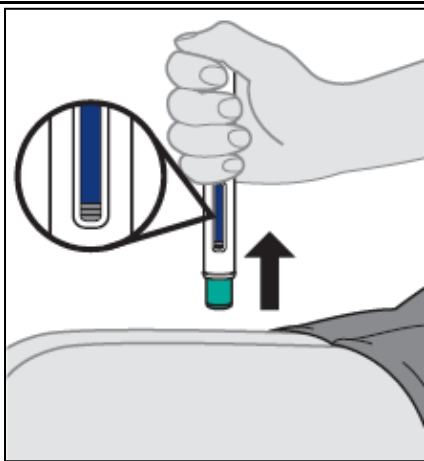
- a. Haltu áfyllta lyfjapennanum þannig að þú getir séð gluggann.
- b. Án þess að klípa í húðina eða strekkja á henni skaltu setja áfyllta lyfjapennann yfir stungustaðinn með 90-gráðu horni.



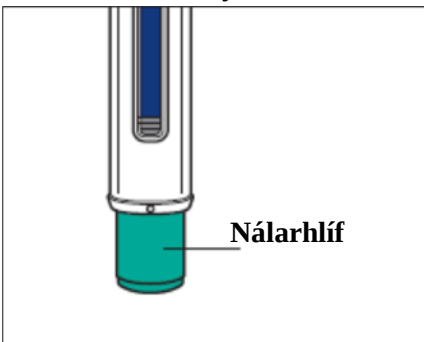
Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

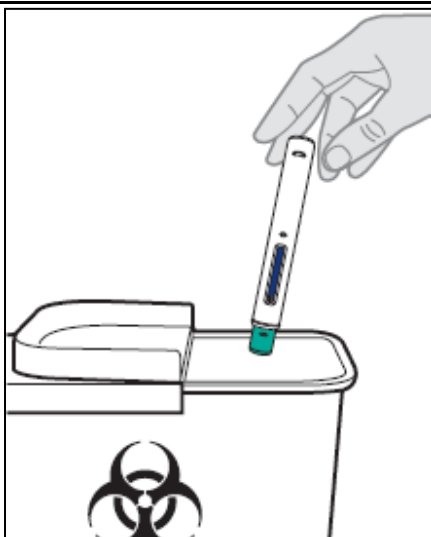
- a. Þrýstu áfyllta lyfjapennanum **þétt** að húðinni. Þegar inndæling hefst heyriðu fyrsta háa „smellinn“ og bláa stimpilstöngin byrjar að fylla gluggann.
 - b. Haltu áfyllta lyfjapennanum áfram fast að húðinni og hlustaðu eftir öðrum háum „smelli“
 - c. Eftir að þú heyrir annan háa „smellinn“ skaltu halda áfram að halda áfyllta lyfjapennanum fast að húðinni og telja hægt upp að 5 til að tryggja að þú fáið allan skammtinn.
- **Ekki** breyta stungustað áfyllta lyfjapennans eftir að inndæling er hafin.



Mynd K



Mynd L



Mynd M

11. Fjarlægðu áfyllta lyfjapennann af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- a. Líttu á lyfjapennann og gakktu úr skugga um að bláa stimpilstöngin með gráa toppnum fylli allan gluggann.
- b. Taktu áfyllta lyfjapennann frá húðinni.
 - Eftir að þú tekur áfyllta lyfjapennann af stungustaðnum er nálin hulin sjálfkrafa. **Ekki** setja lokið aftur á lyfjapennann.
 - Ef glugginn er ekki alveg blár eða svo virðist sem enn sé verið að dæla lyfinu þýðir það að þú hefur ekki fengið allan skammtinn. Hafðu umsvifalaust samband við heilbrigðisstarfsmann.
- c. Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.
 - **Ekki** endurnýta áfyllta lyfjapennann.
 - **Ekki** nudda stungustaðinn.

12. Fleygðu áfyllta lyfjapennanum

- a. Fleygðu notaða áfyllta lyfjapennanum í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
- b. Fleygja má sprittþurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
 - Geymdu áfyllta lyfjapennann og ílátið með notuðum lyfjapennum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yuflyma 20 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 barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en barnið byrjar að nota Yuflyma og á meðan meðferð með Yuflyma stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér eða barninu.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og barnsins sé að ræða.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli (sjá kafla 4).

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Yuflyma og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að nota Yuflyma
3. Hvernig nota á Yuflyma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yuflyma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Yuflyma og við hverju það er notað

Yuflyma inniheldur virka efnið adalimumab.

Yuflyma er ætlað til meðferðar á eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Sjálfvakinni fjölleiðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri leiðagigt
- Skellusóra hjá börnum
- Crohns sjúkdómi hjá börnum
- Æðahjúpsbólgu hjá börnum

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

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF α , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF α , dregur Yuflyma úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

Sjálfvakinn fjölleiðagigt hjá börnum

Sjálfvakinn fjölleiðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum sem kemur yfirleitt fyrst fram á barnsaldri.

Yuflyma er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum frá 2 ára aldri. Vera kann að barninu þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gígatlyf t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Yuflyma til meðferðar við sjálfvakinni fjöliliðagigt hjá börnum.

Læknirinn ákveður hvort Yuflyma verði notað með metotrexati eða eitt sér.

Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sínar tengjast beinum.

Yuflyma er notað til meðferðar við festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Vera kann að barni þínu verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gígatlyf, t.d. metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Yuflyma til að meðhöndla festumeinstengdu liðagigtina.

Skellusóri hjá börnum

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabæði, sem getur verið sársaukafullt. Talið er að sóri stafi af vandamáli í ónæmiskerfi líkamans sem leiðir til aukinnar myndunar á húðfrumum.

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Yuflyma er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega fær barnið þitt fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Yuflyma til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Æðahjúpsbólga hjá börnum

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Yuflyma er notað til meðferðar hjá börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans.

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

Barnið þitt fær hugsanlega fyrst önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, fær barnið þitt Yuflyma til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en barnið byrjar að nota Yuflyma

Ekki má nota Yuflyma:

- Ef barnið er með ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef barnið er með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar, t.d. hiti, sár, þreyta, tannvandamál.
- Ef barnið er með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið hefur haft eða er með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Ofnæmi

- Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, öngljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Yuflyma og hafa tafarlaust samband við lækinn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

Sýkingar

- Ef barnið er með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Yuflyma hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef barnið er með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
 - berklar
 - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
 - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Yuflyma í einhvern tíma.
- Segðu læknum frá því ef barnið þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef barnið þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
- Barnið og læknir þess ættu að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Yuflyma stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef barnið fær einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

Berklar

- Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Yuflyma mun læknirinn leita að einkennum um berkla hjá barninu áður en meðferð með Yuflyma hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu barnsins og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkort** barnsins.

- Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Yuflyma.
- 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.

Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef barnið ber í sér lifrabólgu B veiru (HBV), ef barnið er með virka HBV eða þú heldur að barnið sé í hættu á að fá HBV.
 - Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Yuflyma valdið því að veiran verði virk á ný.
 - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá börnum sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

Afmýlingarsjúkdómur

- Ef barnið er með eða fær afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis), ákveður læknirinn hvort rétt sé að barnið fái eða haldi áfram að fá Yuflyma. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Yuflyma.
 - Ráðfærðu þig við lækinn áður en barnið færð bóluefni.
 - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Yuflyma er hafin.
 - Ef dóttir þín hefur fengið Yuflyma á meðgöngu, getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að dóttir þín fékk síðasta Yuflyma skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Yuflyma á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni.

Hjartabilun

- Ef barnið er með væga hjartabilun og fær meðferð með Yuflyma, fylgist læknirinn náið með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að láta lækinn vita ef barnið er með eða hefur verið með alvarleg hjartavandamál. Ef barnið færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (til dæmis mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Læknirinn ákveður hvort barnið eigi að nota Yuflyma.

Hiti, marblettir, blæðingar 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. Vera má að

læknirinn ákveði að stöðva meðferðina. Ef barnið fær þrálátan hita, fær auðveldlega marbletti eða blæðingar eða er óeðlilega fölt á tafarlaust að leita til læknis.

Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota Yuflyma eða aðra TNF-blokka.
 - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmergin).
 - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Yuflyma. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota Yuflyma. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
 - Látið lækninn vita ef barnið notar azathioprin eða 6-mercaptopurin samhliða Yuflyma.
 - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota Yuflyma.
 - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef barnið er með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti barninu.

Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Yuflyma leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

Notkun annarra lyfja samhliða Yuflyma

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

Barnið skal ekki nota Yuflyma með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Yuflyma ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

Meðganga og brjóstgjöf

- Barnið skal íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.
- Ef dóttir þín er barnshafandi, heldur að hún geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá lækni hennar varðandi notkun þessa lyfs.
- Yuflyma skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.

- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið Yuflyma á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúkdóm sem ekki fengu Yuflyma.
- Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Yuflyma.
- Ef dóttir þín fær Yuflyma meðan á meðgöngu stendur getur barnið hennar verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni dóttur þinnar og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Yuflyma á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu hennar bóluefni. Sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ fyrir frekari upplýsingar um bóluefni.

Akstur og notkun véla

Yuflyma getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni barnsins til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Yuflyma.

Yuflyma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,2 ml skammti, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á Yuflyma

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.

Ráðlagðir skammtar Yuflyma fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Yuflyma ef barnið þarft annan skammt.

Sjálfvakin fjölíðagigt hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn frá 2 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við.
Börn, unglingar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 10 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við.

Festumeinstengd líðagigt		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn frá 6 ára aldri, unglingar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri	40 mg aðra hverja viku	Á ekki við.
Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	20 mg aðra hverja viku	Á ekki við.

Skellusóri hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Á ekki við.
Börn og unglingar á aldrinum 4-17 ára sem eru 15 kg til minna en 30 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 20 mg, fylgt á eftir með 20 mg viku seinna. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Á ekki við.

Crohns sjúkdómur hjá börnum		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem eru 40 kg eða þyngri	Fyrsti skammturinn 80 mg, síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 160 mg skammti, síðan 80 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.
Börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára sem eru 15 kg til minna en 40 kg að þyngd	Fyrsti skammturinn 40 mg, síðan 20 mg tveimur vikum síðar. Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækningin ávísi fyrst 80 mg, síðan 40 mg tveimur vikum síðar. Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar		
Aldur eða líkamsþyngd	Hve mikið á að gefa og hve oft?	Athugasemdir
Börn og unglingar frá 2 ra aldri sem vega minna en 30 kg	20 mg aðra hverja viku.	Læknirinn getur ávísað 40 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 20 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.

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 er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Yuflyma.
---	------------------------	--

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Yuflyma er gefið með inndælingu undir húð.

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

Ef notaður er stærri skammtur af Yuflyma en mælt er fyrir um

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Yuflyma oftast en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að barnið hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins ávallt með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Yuflyma

Ef þú gleymir að sprauta barnið með Yuflyma skaltu sprauta barnið með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

Ef hætt er að nota Yuflyma

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Yuflyma. Einkennin geta komið aftur ef barnið hættir að nota Yuflyma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Yuflyma.

Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækinn án tafar

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum

- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölví

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun Yuflyma.

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

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

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 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)
- sýkingar í eyra
- munnsýkingar (þ.m.t. tannssýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólga (eins og exem)

- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnvandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

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

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakraabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulífur
- nætursviti
- örmyndun
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (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 sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

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

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmeín, sem er sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af völdum herpes-veiru 8 í mönnum. Kaposi-sarkmeín birtist oftast sem fjólublá sár á húð.
- lifrabíllun
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvaþroti (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun Yuflyma geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Meðal þessa eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 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 hverjum 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 hverjum 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 Yuflyma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum/öskjunni á eftir EXP.

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

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Yuflyma áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (allt að 25°C) í að hámarki 31 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við stofuhita **verður að nota hana innan 31 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yuflyma inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru edikssýra, natríumasetat trínhýdrat, glýsín, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Yuflyma áfylltrar sprautu og pakkningastærðir

Yuflyma 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu kemur sem dauðhreinsuð lausn af 20 mg af adalimumabi leystu í 0,2 ml af lausn.

Yuflyma áfyllt sprauta er sprauta úr gleri sem inniheldur lausn af adalimumabi.

Yuflyma áfyllt sprauta fæst í pakkningu sem inniheldur 1 áfylltar sprautur með 2 sprittþurrkum (ein til vara).

Yuflyma áfyllt sprauta fæst í pakkningu sem inniheldur 2 áfylltar sprautur með 2 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Framleiðandi

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frakkland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Þýskaland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Þýskalandi

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spánn

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

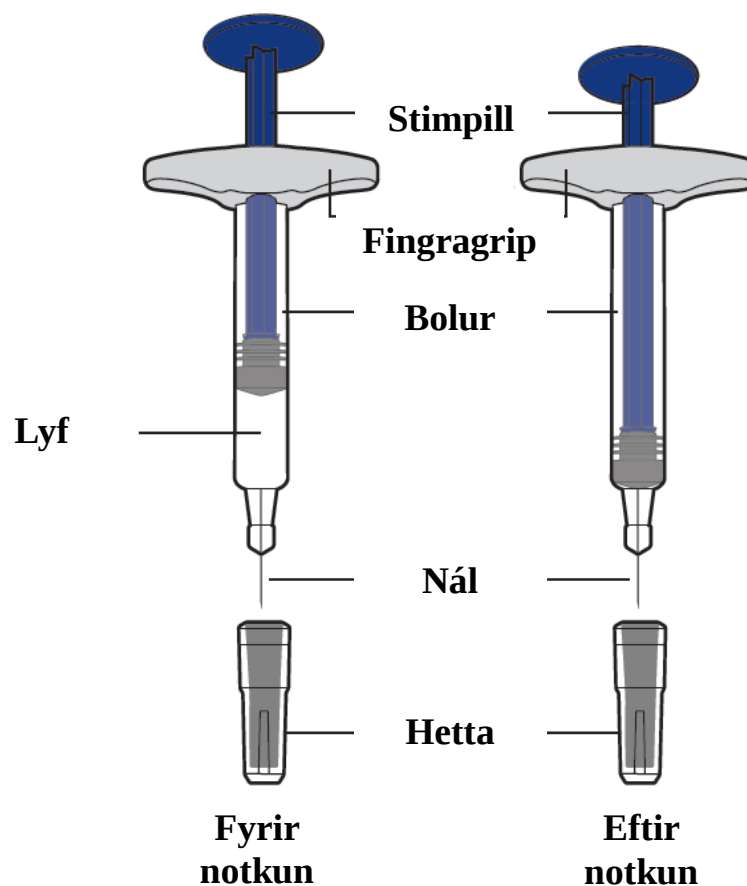
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

7. Notkunarleiðbeiningar

- Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig á að sprauta barnið undir húð með áfylltu Yuflyma sprautunni. Lesið fyrst allar leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim síðan lið fyrir lið.
- Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur mun kenna þér að sprauta.
- Reyndu ekki inndælingu hjá barninu fyrr en þú ert viss um að skilja hvernig undirbúa á og gefa lyfið.
- Eftir viðeigandi þjálfun getur barnið séð um inndælinguna sjálft eða falið hana öðrum, til dæmis einhverjum í fjölskyldunni eða vini.

- Notið hverja áfyllta sprautu aðeins fyrir eina inndælingu.

Yuflyma - áfyllt sprauta



Mynd1

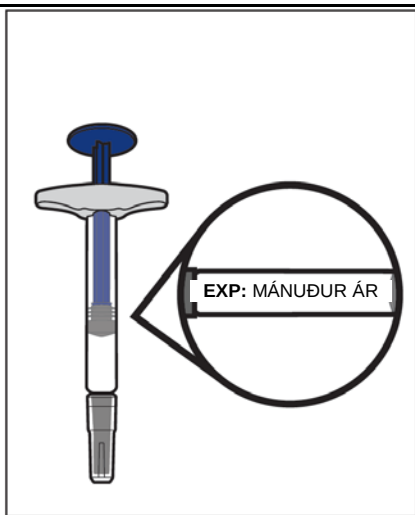
Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.

Ekki á að taka nálarhettuna af fyrr en komið er að inndælingu. Geymið Yuflyma þar sem börn hvorki ná til né sjá.

1. Taktu saman það sem þú þarft fyrir inndælinguna

- Undirbúðu hreint og slétt vinnusvæði, svo sem borð- eða eldhúsplötu á björtum stað.
 - Fjarlægðu 1 áfyllta sprautu úr öskjunni sem þú geymir í kæli.
 - Haltu utan um bol sprautunnar þegar þú fjarlægir hana úr öskjunni. Ekki snerta stimpilstöng og hettu.
 - Tryggðu að eftirfarandi sé fyrir hendi:
 - Áfyllt sprauta
 - Sprittþurrka
- Fylgir ekki í öskjunni:**
- Bómullarhnoðri eða grisja
 - Plástur
 - Ílát fyrir oddhvassa hluti



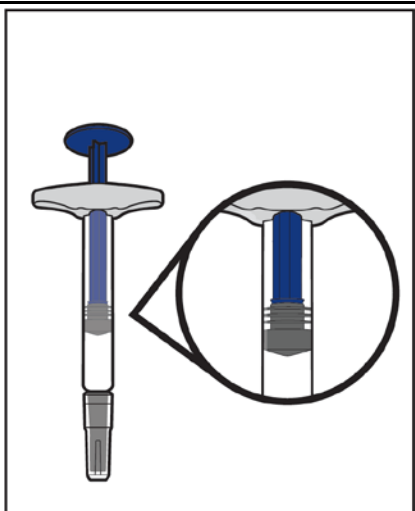
Mynd B

2. Skoðaðu áfylltu sprautuna:

- Gakktu úr skugga um að þú sért með rétt lyf (Yuflyma) og réttan skammt.
- Skoðaðu áfylltu sprautuna til þess að tryggja að hún sé ekki brotin eða skemmd.
- Athugaðu fyrningardagsetningu áfylltu sprautunnar.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef:

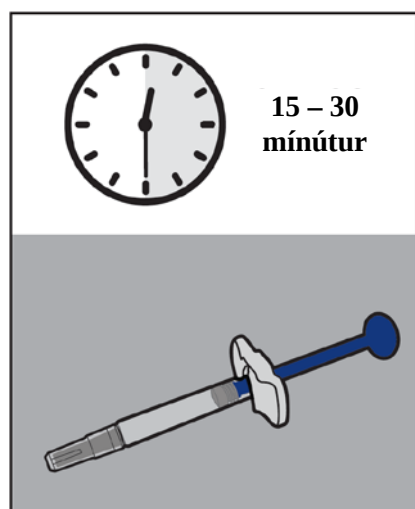
- hún er sprungin eða brotin.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- hún hefur fallið á hart yfirborð.



Mynd C

3. Skoðaðu lyfið

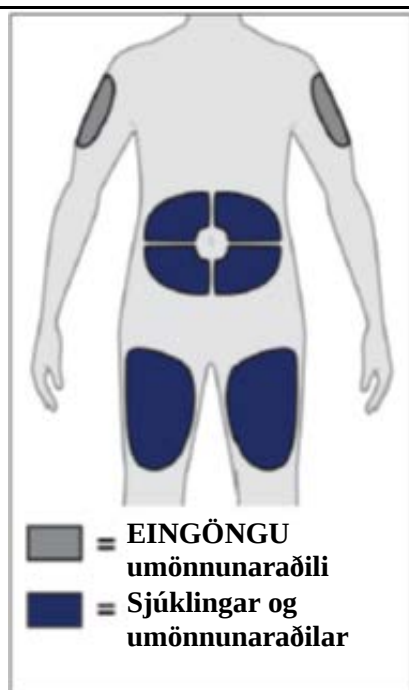
- Skoðaðu lyfið til að ganga úr skugga um að vökvinn sé tær, litlaus eða ljósbrúnn og laus við agnir.
 - **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lausnin er mislituð (gul eða dökkbrún), skýjuð eða inniheldur agnir.
 - Þú gætir séð loftbólur í vökvannum. Slíkt er eðlilegt.



Mynd D

4. Bíddu í 15 til 30 mínútur

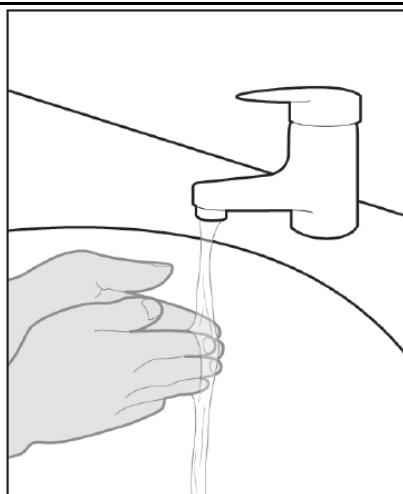
- Leyfðu áfylltu sprautunni að ná stofuhita í 15 til 30 mínútur.
 - **Ekki** reyna að verma áfylltu sprautuna með hitagjafa á borð við heitt vatn eða örbylgjuofn.



Mynd E

5. Veldu viðeigandi stungustað

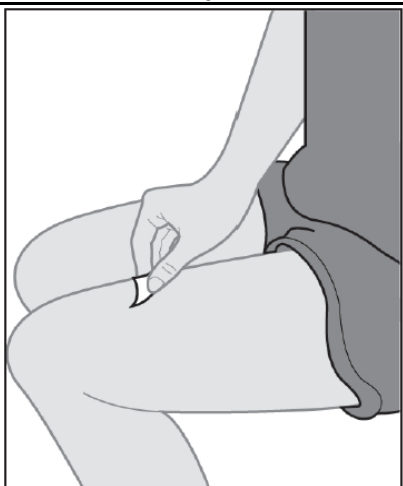
- a. Þú getur sprautað í:
- framanvert læri.
 - kviðinn að undanskildum 5 cm (2 tommum) í kringum naflann.
 - aftan á upphandlegg (AÐEINS ef þú ert umönnunaraðili).
- **Ekki** sprauta í húð sem er innan 5 cm (2 tomma) frá nafla eða er rauð, hörð, aum, skemmd, með mari eða örum.
 - Ef barnið ert með sóra skaltu **ekki** sprauta beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti, eða sár á húðinni.
 - **Ekki** dæla lyfinu í gegnum föt.
- b. Veldu nýtt svæði í hvert sinn sem þú sprautar þig. Hverja nýja inndælingu skal gefa að minnsta kosti 3 cm (1,2 tommur) frá þeim stungustað sem notaður var áður.



Mynd F

6. Þvoðu þér um hendurnar.

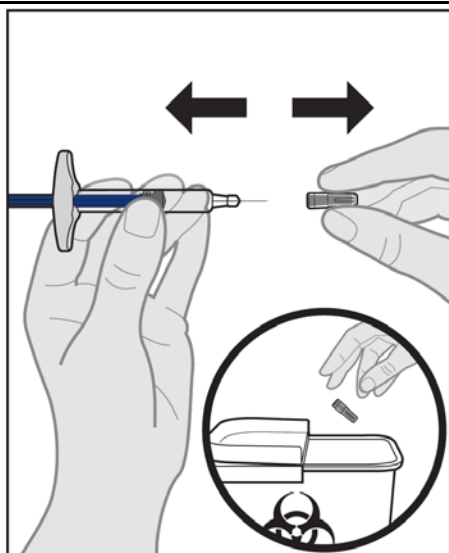
- a. Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu hendurnar vandlega.



Mynd G

7 Hreinsaðu stungustaðinn

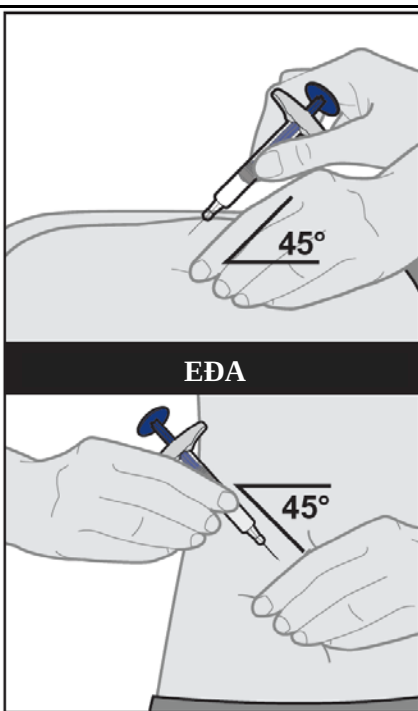
- a. Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku með því að strjúka í hringi.
- b. Leyfðu húðinni að þorna fyrir inndælingu
- **Ekki** má blása á stungusvæðið eða snerta það aftur fyrr en lyfið er gefið.



Mynd H

8 Fjarlægðu hettuna

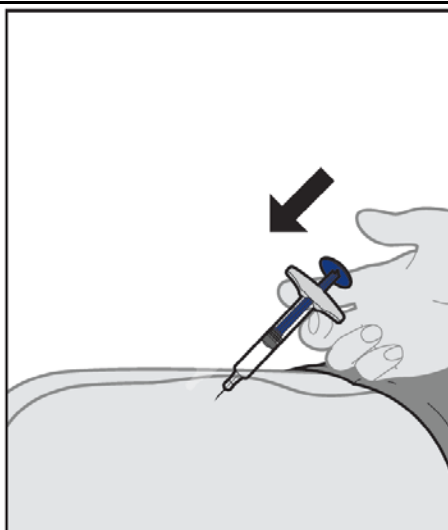
- a. Fjarlægðu hettuna með því að halda um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi. Dragðu hettuna varlega beint af með hinni hendinni.
 - **Ekki** draga stimpilstöngina til baka
 - **Ekki** á að fjarlægja hettuna fyrr en komið er að inndælingu.
 - **Ekki** snerta nálina. Ef það er gert er hættu á nálarstungum fyrir slysni.
 - **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna. Settu lokið strax í ílátið fyrir beitta hluti.
 - Það er eðlilegt að sjá dropa af vökva koma út um nálina.



Mynd I

9. Stingdu áfylltu sprautunni í stungustaðinn.

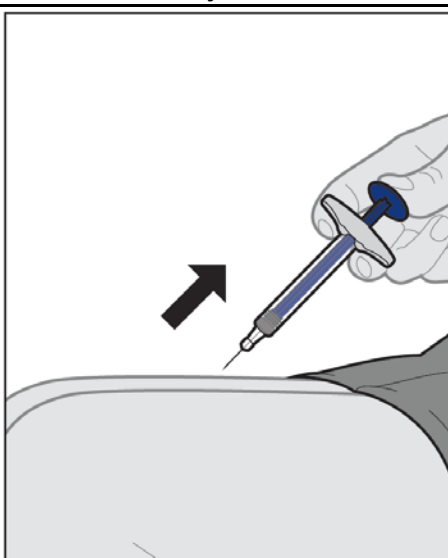
- a. Klíptu varlega í húðflipa á stungustaðnum með einni hendi.
- b. Haltu um bol áfylltu sprautunnar og settu nálina alveg í húðfellinguna með 45-gráðu horni með snöggri hreyfingu eins og verið sé að kasta pílu.



Mynd J

10 Dælið lyfinu inn

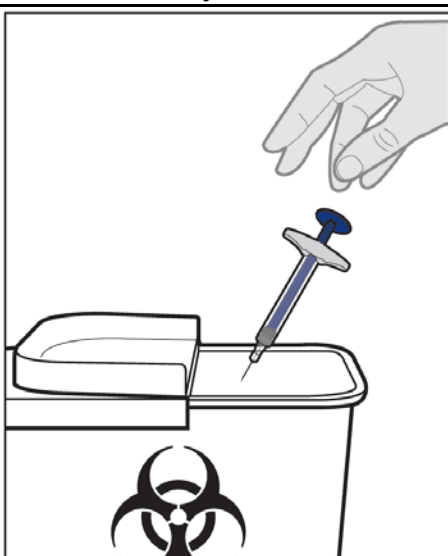
- a. Þegar nálin er komin inn skaltu sleppa húðinni.
 - b. Þrýstið stimplinum hægt alla leið niður þar til allur vökvinn hefur verið gefinn og sprautan er tóm.
- **Ekki** breyta stungustað áfylltu sprautunnar eftir að inndæling er hafin.



Mynd K

11. Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum og hlúðu að staðnum

- a. Þegar áfyllta sprautan er tóm skaltu fjarlægja áfylltu sprautuna úr húðinni og viðhalda sama halla og þegar henni var stungið inn.
 - b. Hlúðu að stungustaðnum með því að ýta varlega, ekki nudda, bómullarhnoðra eða grisju á staðinn og nota plástur ef nauðsynlegt er. Einhver blæðing getur átt sér stað.
- **Ekki** endurnýta áfylltu sprautuna.
 - **Ekki** snerta nálina eða setja hettuna aftur á hana.
 - **Ekki** nudda stungustaðinn.



Mynd L

12. Förgun áfylltrar sprautu

- **Ekki** setja hettuna aftur á áfylltu sprautuna.
- a. Fleggðu notuðu áfylltu sprautunni í sérstakt ílát samkvæmt leiðbeiningum læknis, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.
 - b. Fleggja má sprittþurrkunum og umbúðunum með heimilissorpi.
- Geymdu áfylltu sprautuna og ílátið með notuðum sprautum ávallt þar sem börn hvorki ná til né sjá.