

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,4-mililitrska napolnjena injekcijska brizga z enkratnim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,4-ml napolnjen injekcijski peresnik z enkratnim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo motna, brezbarvna do blede rjavkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Yuflyma v kombinaciji z metotreksatom je indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, če je bil odziv na imunomodulirajoča protirevmatična zdravila, vključno z metotreksatom, neustrezen.
- zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z metotreksatom.

Zdravilo Yuflyma se lahko daje kot monoterapija v primeru intolerance za metotreksat ali kadar je nadaljnje zdravljenje z metotreksatom neprimerno.

Dokazano je bilo, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov, kot je bilo izmerjeno z rentgenskim posnetkom, in izboljša telesno funkcijo, kadar se daje v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Yuflyma je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs). Zdravilo Yuflyma se lahko daje kot monoterapija v primeru intolerance za metotreksat ali kadar je nadaljnje zdravljenje z metotreksatom neprimerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na običajno zdravljenje ne odzivajo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, vendar z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi vrednostmi CRP in/ali MRI, ki se na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs) niso ustrezno odzvali ali pa jih ne prenašajo.

Psoriatični artritis

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriza

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psorize v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje hude kronične psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih 4 leta in več, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko zdravljenje HS (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na popolnemu in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidi in/ali imunosupresivom, ali pa ne prenašajo ali imajo medicinske kontraindikacije za takšna zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta naprej), ki so se na običajno zdravljenje odzvali nezadostno, vključno s primarnim prehranskim zdravljenjem, kortikosteroidi in/ali imunomodulatorjem, ali ki takšnih zdravljenj ne prenašajo ali imajo kontraindikacije zanj.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se na običajno zdravljenje ne odzivajo ustrezno, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6 MP) ali azatioprinom (AZA), ali ki takšnih zdravljenj ne prenašajo ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerne do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzivali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih, pri katerih je treba uporabo kortikosteroidov zmanjšati, ali pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s kortikosteroidi ni primerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje pediatričnega kroničnega neinfekcijskega anteriornega uveitisa pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se na običajno zdravljenje ne odzivajo ustrezno ali ga ne prenašajo ali pri katerih običajno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Yuflyma indicirano. Oftalmologom svetujemo, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Yuflyma, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Po ustreznem usposabljanju v tehniki injiciranja si lahko bolniki zdravilo Yuflyma injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno zdravstveno spremljanje, če je potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma je treba optimizirati druga sočasna zdravljenja (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijske učinkovine).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciranega vsak drugi teden v obliki enkratnega odmerka s subkutano injekcijo. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma je treba zdravljenje z metotreksatom nadaljevati.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se lahko nadaljuje uporaba glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Pri monoterapiji imajo lahko nekateri bolniki, pri katerih se njihov odziv na odmerkih zdravila Yuflyma 40 mg vsak drugi teden zmanjša, korist od povečanja odmerka na 40 mg adalimumaba enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem časovnem obdobju ne odziva, je treba ponovno razmisliti o nadaljnjem zdravljenju.

Prekinitev uporabe

Morda bo treba prekiniti zdravljenje, na primer pred kirurškim posegom ali če se pojavi resna okužba.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je ponovna uvedba adalimumaba po prekinitvi zdravljenja, ki je trajalo 70 dni ali več, povzročila enake stopnje kliničnega odziva in podoben varnostni profil kot pred prekinitvijo odmerka.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatičnega artritisa

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z ankilozirajočim spondiloartritisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciranega vsak drugi teden v obliki enkratnega odmerka s subkutano injekcijo.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem časovnem obdobju ne odziva, je treba ponovno razmisliti o nadaljnjem zdravljenju.

Psoriaza

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg, ki ga je treba aplicirati subkutano, čemur sledi odmerek 40 mg subkutano, vsak drugi teden, z začetkom enega tedna po začetnem odmerku.

Pri bolniku, ki se v tem časovnem obdobju ne odziva, je treba ponovno razmisliti o zdravljenju, ki traja več kot 16 tednov.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja s 40 mg enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba skrbno pretehtati pri bolniku z neustreznim odzivom po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če se s 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden doseže ustrezen odziv, se odmerek lahko nato zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Yuflyma pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki štirih 40-mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40-mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), nato pa 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (apliciran v obliki dveh 40-mg injekcij v enem dnevu). Dva tedna kasneje (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (v obliki dveh 40-mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se zdravljenje z

antibiotiki lahko nadaljuje, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma bolnik vsak dan uporablja topikalni antiseptik za izpiranje lezij HS.

Pri bolniku, pri katerem se v tem časovnem obdobju ne pokaže izboljšanje, je treba ponovno razmisliti o zdravljenju, ki traja več kot 12 tednov.

Če je treba zdravljenje prekiniti, lahko ponovno uvedemo odmerek 40 mg zdravila Yuflyma enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Yuflyma med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg v 0. tednu, čemur sledi 40 mg v 2. tednu. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, se lahko uporabi shema 160 mg v 0. tednu (v obliki štirih 40-mg injekcij na en dan ali kot dve 40-mg injekciji na dan v dveh zaporednih dneh), ki mu sledi 80 mg v 2. tednu (v obliki dveh 40-mg injekcij na en dan). Ob tem se je treba zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočen odmerek 40 mg vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem. Če bolnik neha jemati zdravilo Yuflyma, znaki in simptomi bolezni pa se ponovijo, se lahko zdravilo Yuflyma znova uvede. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerek kortikosteroida zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, pri katerih se odziv na odmerek zdravila Yuflyma 40 mg vsak drugi teden zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Yuflyma na 40 mg enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se niso odzvali do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem časovnem obdobju ne odzovejo, je treba znova razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Yuflyma med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom 160 mg v 0. tednu (v obliki štirih 40-miligramskih injekcij v enem dnevu ali kot dve 40-mg injekciji na dan v dveh zaporednih dneh) in 80 mg v 2. tednu (v obliki dveh 40-mg injekcij v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočen odmerek 40 mg vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerek kortikosteroida postopno zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, pri katerih se odziv na odmerek zdravila Yuflyma 40 mg vsak drugi teden zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Yuflyma na 40 mg enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2–8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem časovnem obdobju ne odzovejo, se zdravljenje z zdravilom Yuflyma ne sme nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma za odrasle bolnike z uveitisom je začetni odmerek 80 mg, čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. Izkušnje z

Uvedbo zdravljenja s samim adalimumabom so omejene. Zdravljenje z zdravilom Yuflyma je mogoče uvesti v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Sočasni kortikosteroidi se lahko v skladu s klinično prakso postopno zmanjšujejo, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Yuflyma.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic in/ali jeter

Uporaba adalimumaba pri tej populaciji bolnikov ni bila raziskana. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatični artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatičnim artritisom, starih 2 leti ali več, je odvisen od telesne mase (preglednica 1). Zdravilo Yuflyma se daje vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem.

Preglednica 1. Odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatičnim artritisom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem časovnem obdobju ne odzovejo, je treba znova razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri bolnikih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni smiselna.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, od 6. let naprej je odvisen od telesne mase (preglednica 2). Zdravilo Yuflyma se daje vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem.

Preglednica 2. Odmerek Yuflyma pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso raziskali pri bolnikih, mlajših od 6 let, z artritisom, povezanim z entezitisom.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Uporaba adalimumaba v pediatrični populaciji ni smiselna za indikacije za ankilozirajoči spondilitis in psoriatičnim artritisom.

Pediatrična psoriza v plakih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s psorizo v plakih, starih od 4. do 17. let, je odvisen od telesne mase (preglednica 3). Zdravilo Yuflyma se daje v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerek Yuflyma pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek je 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.
≥ 30 kg	Začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z adalimumabom, je treba upoštevati zgornje smernice za odmerek in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih je bila ocenjena v povprečju za 13 mesecev.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 4 leta, za to indikacijo ni smiselna.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (od 12. leta starosti in telesne mase vsaj 30 kg)

Kliničnih preskušanj z adalimumabom pri mladostnikih s HS niso izvedli. Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih so določili na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, znova skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Yuflyma znova uvesti, kakor je primerno.

Koristi in tveganja neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6. do 17. let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerek adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Telesna masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2 tednu <p>Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje in veste, da je tveganje za neželene učinke pri uporabi večjega indukcijskega odmerka lahko večje, lahko uporabite naslednji odmerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2 tednu 	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2 tednu <p>Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje in veste, da je tveganje za neželene učinke pri uporabi večjega indukcijskega odmerka lahko večje, lahko uporabite naslednji odmerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2 tednu 	40 mg vsak drugi teden

Bolniki, pri katerih odziv ne zadošča, imajo lahko koristi od povečanja odmerka:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Pri osebi, ki se do 12. tedna ne odzove, je treba skrbno pretehtati, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni smiselna.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Yuflyma pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije) 	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem 	• 80 mg vsak drugi teden

	dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in	
	• 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo adalimumaba, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Pediatrični uveitis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z uveitisom, starejših od 2 let, je odvisen od telesne mase (preglednica 6). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Pri zdravljenju pediatričnega uveitisa ni izkušenj z zdravljenjem z adalimumabom brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom.

Preglednica 6. Odmerek zdravila Yuflyma pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Yuflyma se lahko uporabi polnilni odmerek 40 mg za bolnike s telesno maso < 30 kg, ali 80 mg za bolnike ≥ 30 kg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Kliničnih podatkov o uporabi polnilnega odmerka adalimumaba pri otrocih, starih < 6 let, ni (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila adalimumaba pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Yuflyma se daje v obliki subkutane injekcije.

Podrobna navodila za uporabo so vključena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Yuflyma je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, kot so sepsa in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki jemljejo TNF-antagoniste, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjeno delovanje pljuč lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Zato je treba bolnike pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma med njim in po njem skrbno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko odstranitev adalimumaba traja do štiri mesece, je treba v tem obdobju nadaljevati s spremljanjem.

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami, dokler niso okužbe pod nadzorom. Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi in bolnikom, ki so potovali na področja z visokim tveganjem za tuberkulozo ali endemične mikoze, kot so histoplazmoza, koktikoidomikoza ali blastomikoza, je treba pred začetkom zdravljenja pretehtati tveganje in koristi zdravljenja z zdravilom Yuflyma (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati in opraviti popolno diagnostično oceno. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Yuflyma prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju o uporabi zdravila Yuflyma pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se okužb ali bolezenskih stanj v telesu, zaradi katerih bi lahko bolniki nagnjeni k okužbam, vključno z uporabo sočasnih imunosupresivnih zdravil.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so poročali o resnih okužbah, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih ali drugih oportunističnih okužb, kot so listerioza, legioneloza in pnevmocistis.

Druge resne okužbe, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, vključujejo pljučnico, pielonefritis, septični artritis in septikemijo. Poročali so o hospitalizaciji ali smrtnih izidih, povezanih z okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novim pojavom tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne tuberkuloze (tj. diseminirane).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma je treba vse bolnike pregledati glede aktivne ali neaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno oceno anamneze bolnikov s tuberkulozo ali morebitne predhodne izpostavljenosti osebam z aktivno tuberkulozo ter predhodno in/ali trenutno imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša) (lahko veljajo lokalna priporočila). Priporočljivo je, da se izvajanje in rezultati teh preiskav zabeležijo na opozorilni kartici za bolnika. Predpisovalce opozarjamo na tveganje za lažne negativne rezultate tuberkulinskih kožnih testov, zlasti pri bolnikih s hudo bolnimi ali imunsko ogroženimi boleznimi.

Če je diagnosticirana aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Yuflyma ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji

zdravljenja.

V primeru suma na latentno tuberkulozo se morate posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če je diagnosticirana latentna tuberkuloza, je treba pred uvedbo Yuflyma in v skladu z lokalnimi priporočili ustrezno zdravljenje začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Yuflyma razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju tuberkuloze so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivirane tuberkuloze. Nekateri bolniki, ki so bili uspešno zdravljeni za aktivno tuberkulozo, so med zdravljenjem z adalimumabom razvili tuberkulozo.

Bolnikom je treba naročiti, naj se obrnejo na zdravstveno službo, če se med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na okužbo s tuberkulozo (npr. vztrajni kašelj, hiranje/hujšanje, malo povišana telesna temperatura, brezvoljnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so opazili oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Okužbe niso bile dosledno prepoznane pri bolnikih, ki so jemali TNF-antagoniste, kar je povzročilo zakasnitev ustreznega zdravljenja, včasih pa tudi smrtni izid.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura, slabo počutje, izguba telesne mase, potenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni s sočasnim šokom ali brez njega, je treba sumiti na invazivno glivično okužbo in nemudoma prekiniti z dajanjem zdravila Yuflyma. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z adalimumabom, ki so kronični prenašalci tega virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). V nekaterih primerih je prišlo do smrtnega izida. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki imajo pozitiven test okužbe z virusom hepatitisa B, se je priporočljivo posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Pri prenašalcih HBV, ki jih je treba zdraviti z zdravilom Yuflyma, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV. Zadostni podatki o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV s protivirusnim zdravljenjem v povezavi z zdravljenjem s TNF-antagonisti, za preprečevanje reaktivacije HBV niso na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije reaktivacija HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Yuflyma prekiniti in začeti učinkovito protivirusno zdravljenje z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki dogodki

V redkih primerih so TNF-antagoniste, vključno z adalimumabom, povezovali z novonastalimi ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali radiografskih znakov demielinizirajoče bolezni centralnega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo, optičnim nevritisom in periferno demielinizirajočo boleznijo, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo biti

previdni pri odločitvi o uporabi zdravila Yuflyma pri bolnikih z obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi motnjami osrednjega ali perifernega živčevja; če se razvije katera koli od teh bolezni, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Yuflyma. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

Med kliničnimi preskušnji so bile hude alergijske reakcije, povezane z adalimumabom, redke. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Yuflyma nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji s 64 bolniki z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, ni bilo dokazov o depresiji preobčutljivosti zapoznelega tipa, depresiji ravni imunoglobulina ali spremembi števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov in nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so med bolniki, ki so prejeli TNF, opazili več primerov malignomov, vključno z limfomom, kot med bolniki, ki so prejeli TNF-antagonist. Vendar je bilo pojavljanje redko. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo, ki oteži oceno tveganja, obstaja povečano osnovno tveganje za limfom in levkemijo. S trenutnim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). Približno polovica primerov je bila limfomov. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z adalimumabom, so odkrili redke primere hepatospleničnega limfoma celic T. Ta redka vrsta limfoma celic T ima zelo agresivni potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatosplečnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Pozorno je treba pretehtati morebitno tveganje pri uporabi kombinacije azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Yuflyma. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih se je zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, niso izvedli. Zato je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Yuflyma pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo

kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba svetovati, da med uporabo zdravila Yuflyma nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Yuflyma.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Yuflyma, lahko prejmejo sočasna cepljenja, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Yuflyma uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Yuflyma kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Yuflyma prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan. Če se pri bolniku po zdravljenju z zdravilom Yuflyma pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je pozitiven na protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravila Yuflyma ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARD (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Izkušnje z varnostjo kirurških posegov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, so omejene. Pri načrtovanju kirurškega posega je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med jemanjem zdravila Yuflyma potrebuje operacijo, je treba skrbno spremljati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumabne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši bolniki

Pogostnost resnih okužb pri preiskovancih, zdravljenih z adalimumabom, starejših od 65 let (3,7 %), je bila večja kot pri mlajših od 65 let (1,5 %). Pri nekaterih je bil izid smrten. Pri zdravljenju starejših oseb je treba posebno pozornost posvetiti tveganju za okužbo.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,4 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritism, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritism in psoriatičnim artritism, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, in pri tistih, ki so ga jemali hkrati z metotreksatom. Pri uporabi adalimumaba skupaj z metotreksatom v primerjavi z uporabo monoterapije je bilo nastajanje protiteles manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF").

Kombinacija adalimumaba in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi okvarami ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjo okvaro ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95-% interval zaupanja 0.38–4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95-% interval zaupanja 0.31–4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95-% interval zaupanja 0.45–2.73) za RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovano raziskavo.

V študiji razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko uporabnost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Yuflyma lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yuflyma ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskovali pri 9.506 bolnikih v ključnih kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključevala bolnike z revmatoidnim artritisom s kratkotrajno in dolgotrajno boleznijo, juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezeitisom) ter aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo bolezen, ulceroznim kolitisom, luskavico, hidradenitisom suppurativa in uveitisom. Ključne nadzorovane študije so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem prejeli adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so v tem obdobju prejeli placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov med dvojno slepim, nadzorovanim delom ključnih študij, je bil 5,9 % pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so okužbe (kot so nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali oteklina), glavobol in mišično-skeletne bolečine.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah (vključno s sepsom, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in izkušnjah v obdobju trženja ter je prikazan spodaj v preglednici 7 glede na organske sisteme in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost, ki je bila opažena med različnimi indikacijami. V stolpcu Organski sistem je zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni*	Zelo pogosti	okužbe dihal (vključno z okužbo spodnjih in zgornjih dihal, pljučnico, sinusitisom, faringitisom, nazofaringitisom in pljučnim virusnim herpesom)
	Pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidozo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkega tkiva (vključno s paronihijo, celulitisom, impetigom,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
		nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno z herpes simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe rodil (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe sečil (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	Občasni	nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹⁾
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Pogosti	rak kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigne novotvorbe,
	Občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s rakom dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), melanom**
	Redki	levkemija ¹⁾
	Neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹⁾ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	Pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	Občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	Redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	Pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	Občasni	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	Redki	anafilaksa ¹⁾
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zvečanje vrednosti lipidov
	Pogosti	hipokaliemija, zvečanje vrednosti sečne kisline, nenormalna koncentracija natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Psihiatrične motnje	Pogosti	spremenbe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	parastezije (vključno s hipoestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	Občasni	cerebrovaskularni inzul ¹⁾ , tremor, nevropatija
	Redki	multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom) ¹⁾
Očesne bolezni	Pogosti	okvare vida, konjunktivitis, blefaritis, otekanje oči
	Občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vertigo
	Občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	Pogosti	tahikardija
	Občasni	miokardni infarkt ¹⁾ , aritmija, kongestivno srčno popuščanje
	Redki	zastoj srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	Občasni	aortna anevrizma, žilna arterijska okluzija, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	Pogosti	astma, dispneja, kašelj.
	Občasni	pljučna embolija ¹⁾ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralni izliv ¹⁾
	Redki	pljučna fibroza ¹⁾
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzea in bruhanje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, Sjögrenov sindrom
	Občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	Redki	perforacija črevesja ¹⁾

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	Zelo pogosti	zvečanje vrednosti jetrnih encimov
	Občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvečanje vrednosti bilirubina
	Redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , avtoimunski hepatitis ¹⁾
	Neznana pogostnost	odpoved jeter ¹⁾
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	Pogosti	poslabšanje ali nov pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psorizo ¹⁾), urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, hiperhidroza, alopecija ¹⁾ , pruritus
	Občasni	nočno znojenje, brazgotinjenje
	Redki	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ , lihenoidna kožna reakcija ¹⁾
	Neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	Pogosti	mišični krči (vključno s zvečanjem vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi)
	Občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	Redki	lupusu podoben sindrom ¹⁾
Bolezni sečil	Pogosti	okvara ledvic, hematurija
	Občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	Zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	Pogosti	bolečina v prsih, edem, pireksija ¹⁾
	Občasni	vnetje
Preiskave*	Pogosti	koagulacije in motnje krvavitve (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), pozitiven test avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvoverižni DNA), zvečanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi
	Neznana pogostnost	povečana telesna masa ²⁾
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	slabše celjenje

* Dodatne informacije lahko najdete drugje v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

** vključno z odprtimi podaljšanimi študijami

¹⁾ vključno s podatki iz spontanega poročanja

²⁾ Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) -0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so se zdravili z adalimumabom vsak teden, je bil skladen z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil bolnikov s uveitisom, ki so se zdravili z adalimumabom vsak drug teden, je bil skladen z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih so se pri 12,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, pojavile reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali otekanje), v primerjavi s 7,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na mestu injiciranja uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih je bil delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, 1,51 na bolnikov-let, in 1,46 na bolnikov-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bila incidenca resnih okužb 0,04 na bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in aktivno kontrolo, pa 0,03 na bolnikov-let.

V kontroliranih in odprtih študijah z adalimumabom pri odraslih in otrocih so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pnevmocistoza, kandidoza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po uvedbi zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji zdravila adalimumabom zdravljeni izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Malignomov prav tako niso opazili pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem

zdravila adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanjji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih ključnih preskušanj adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca, pri drugih pa 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, zdravljenimi z adalimumabom, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med bolniki v kontrolni skupini. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Pri kombiniranju nadzorovanih delov teh preskušanj in potekajočih ter končanih odprtih nadaljevalnih študij z mediano trajanja približno 3,3 let, ki je vključevala približno 6.427 bolnikov in več kot 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov, razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov, približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja, limfomov pa približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih na več časovnih točkah testirali vzorce avtoprotiteles v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protiteles proti jedrnim antigenom po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli ob izhodišču negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupus nefritis ali simptomi osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja meja normalne vrednosti) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata.

Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN se niso pojavila v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so 4 sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom 3. faze pri bolnikih s psoriazo v plakih, ki so imeli kontrolno obdobje od 12 do 24 tednov, so se povišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavila pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki ni bilo nobenih zvišanj ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenosti 166,5 dneva pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 105,0 dneva pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanjih faze 3 z zdravilom adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Pri vseh indikacijah v kliničnih preskušanjih so bili bolniki z zvišano ALT asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnjim zdravljenjem. Vendar pa so v obdobju trženja poročali tudi o jetrni odpovedi in o manj hudih jetrnih boleznih, ki lahko pri bolnikih, ki prejemajo adalimumab, vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri kombinaciji adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih bolezni in resnih neželenih dogodkov, povezanih z okužbo, kot pri uporabi samo adalimumaba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal več intravenskih odmerkov po 10 mg/kg, kar je približno 15-kratni priporočeni odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α).Oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Yuflyma je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, tako da blokira njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab prav tako modulira biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1–0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritism opazali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (ESR)) ter serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi raven matriksnih metaloproteinaz v serumu (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so se hematološki znaki kroničnega vnetja običajno izboljšali.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritism, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitism in hidradenitis suppurativa so opazili naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem izražanja TNF α . Endoskopske študije na črevesni sluznici so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev. Bolečino na mestu injiciranja adalimumaba 40 mg/0,4 ml so ocenjevali v dveh randomiziranih, aktivnih, slepih, dvoobdobnih navzkrižnih študijah.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritism, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak

teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjenih 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba s subkutanim injiciranjem vsak drugi teden, s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih antirevmatskih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let. Bolniki lahko pred tem še niso prejeli imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil ali pa so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata, in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost kombiniranega zdravljenja z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapijo z metotreksatom za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumab vsak drugi teden.

V študiji revmatoidnega artritisa VI in VII je bilo ocenjenih 60 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let. Vključeni bolniki so bodisi trenutno uporabljali 40 mg adalimumaba/0,8 ml in so povprečno bolečino na mestu injiciranja ocenili kot najmanj 3 cm (merjena z 0–10-centimetrskim VAS) ali pa še niso prejeli biološkega zdravila in so začeli uporabljati adalimumab 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani v en odmerek adalimumaba 40 mg/0,8 ml ali adalimumaba 40 mg/0,4 ml, čemur je sledilo enkratno injiciranje nasprotnega zdravila pri naslednjem odmerku.

Primarni opazovani dogodek v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarni opazovani dogodek v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarni opazovani dogodek študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bil dodatni primarni opazovani dogodek po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarni opazovani dogodek tudi spremembe v kakovosti življenja. Primarni opazovani dogodek v študijah RA VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z 0–10-centimetrskim VAS.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8.
Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom
(odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih ter študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so bolniki, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritidom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9.
Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V
Odstotek bolnikov

Odziv	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Vrednost p^a	Vrednost p^b	Vrednost p^c
ACR 20						
52. teden	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. teden	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. teden	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; 102 bolnika (60,0 %) pa sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja boleznih pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljše od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene (TSS – Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili

od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10.
Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95-% interval zaupanja ^b)	Vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Seštevek JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11.
Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	Metotreksat n = 257 (95-% interval zaupanja)	Adalimumab n = 274 (95-% interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95-% interval zaupanja)	Vrednost p ^a	Vrednost p ^b	Vrednost p ^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določen primarni opazovani dogodek po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (Short Form Health Survey) za vse odmerke/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (Physical Component Summary) in statistično značilnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerke 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje tudi ohranjalo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Bolečina na mestu injiciranja

Pri združeni navzkrižni študiji RA VI in VII so takoj po odmerjanju opazili statistično pomembno razliko za bolečino na mestu injiciranja med adalimumabom 40 mg/0,8 ml in 40 mg/0,4 ml (povprečni VAS 3,7 cm v primerjavi z 1,2 cm, $P < 0,001$). To predstavlja 84-odstotno zmanjšanje mediane bolečine na mestu injiciranja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Adalimumab 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso ustrezno odzvali na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci ($n = 215$, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faza pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 12).

Preglednica 12
Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebo – študija I Zmanjšanje znakov in simptomov

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

***, ** Statistično značilno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med adalimumabom in placebo po 2, 12 in 24 tednih

^a Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Bolniki, ki so dobivali adalimumab, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebo kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebo kontroliranih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z adalimumabom v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebo kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 6,5 pri bolnikih na placebo), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezní ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatikami. Dvojno slepemu obdobju je sledilo odprto obdobje, v katerem so bolniki prejeli adalimumab 40 mg vsak drug teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13
Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I

Dvojno slepa Odziv v 12. tednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c, d, e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d, f, g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakalnih sklepov ^{d, i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtnjače ^{d, j}	-0,2	-1,8 %**

^a ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d povprečna sprememba od začetka zdravljenja

^e n = 91 placebo in n = 87 adalimumab

^f hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/l)

^g n = 73 placebo in n = 70 adalimumab

^h SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

ⁱ n = 84 placebo in adalimumab

^j n = 82 placebo in n = 85 adalimumab

***, **, * Statistično pomembno pri p < 0,001, < 0,01 in < 0,05, v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri podaljšanih odprtih študijah se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtnice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Adalimumab je pokazal statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v vprašalniku HAQ-S in

točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih odprtih študijah ohranjalo do 156. tedna.

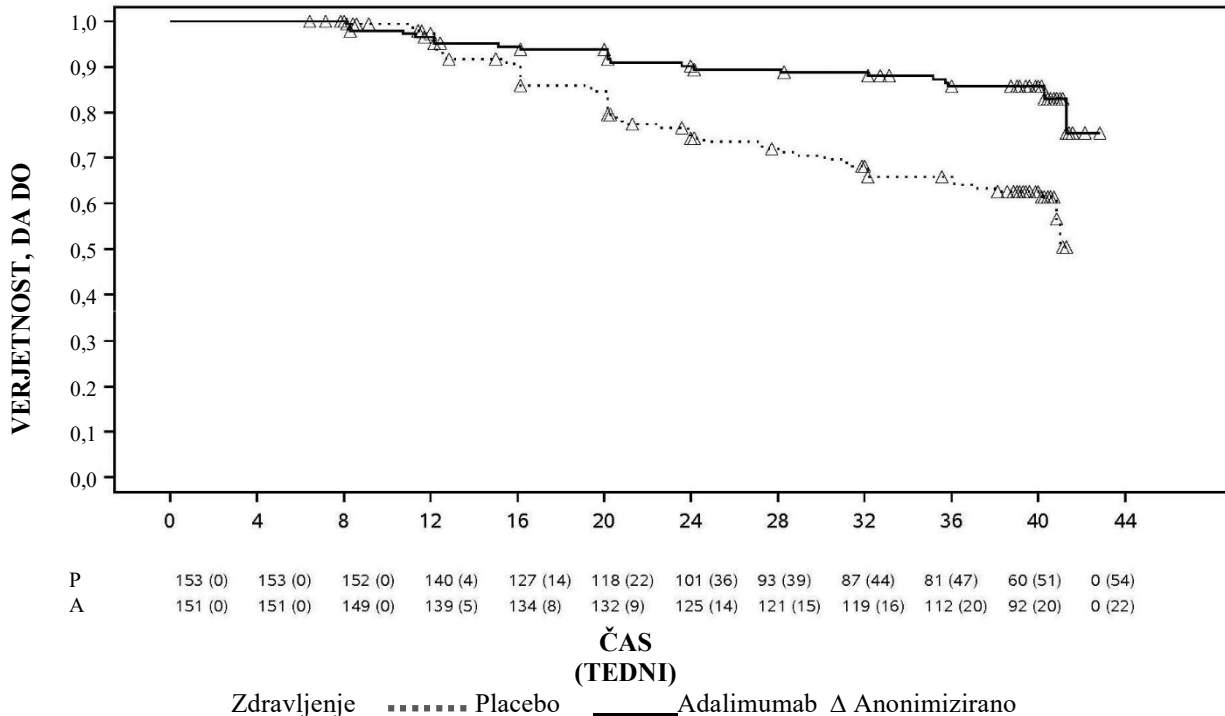
Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden 28 tednov.

Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejeli bodisi nadaljevalno zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejeli adalimumab 40 mg vsak drug teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS $\geq 2,1$ pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, $p < 0,001$) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z adalimumabom, od tega jih je 37

(56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejemali adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14.
Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

Dvojno slepa Odziv v 68. tednu	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezn ^d	64,1 %	40,8 %***

^a ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessment of Spondyloarthritis international Society)

^b izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen

^c ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Delni zagon bolezn^d je določen kot ASDAS ≥ 1,3 vendar < 2,1 pri dveh zaporednih obiskih.

***, ** Statistično značilno s p < 0,001 in < 0,01 (v tem zaporedju) za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg adalimumab vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15
Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20	12. teden	58 %***	16 %	39 %*
	24. teden	57 %***	np	np
ACR 50	12. teden	36 %***	2 %	25 %***
	24. teden	39 %***	np	np
ACR 70	12. teden	20 %***	0 %	14 %*
	24. teden	23 %***	np	np

*** $p < 0,001$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom

* $p < 0,05$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom

np – ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (modified Total Sharp Score, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje \pm standardni odklon) $0,8 \pm 2,5$ v skupini s placebom (po 24 tednih) in $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancev, ki so dobivali adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja ($n = 102$), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo.

Ob zdravljenju z adalimumabom so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (Short Form Health Survey). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psorize (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psorizi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psorizo v plakih s sočasno psorizo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psorizi III).

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začnši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv \geq PASI 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – Physician's Global Assessment) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psorizi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv \geq PASI 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

Preglednica 16
Študija pri psoriazi I (REVEAL) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
^b p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 17
Študija pri psoriazi II (CHAMPION) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom
^b p < 0,001 adalimumab v primerjavi z metotreksatom
^c p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom
^d p < 0,05 adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5% bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab (p < 0,001). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemale stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezasepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 %, delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" pa 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezasepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše)

je bil približno 5 mesecev. Pri nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 2. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerok povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psorazio v plakih in psorazio na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerok 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerok ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psorazio nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerok 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerok vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psorazio nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18
Študija pri psoriazi IV Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Opazovani dogodek	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in \geq izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-1,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 19
Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, študiji HS I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden
Hidradenitis suppurativa Klinični odziv (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30-% zmanjšanje bolečine na koži ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

^a Med vsemi randomiziranimi bolniki.

^b Med bolniki z izhodišnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden signifikantno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF-36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20

Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70	Adalimumab 40 mg vsak teden N = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12 tednih zdravljenja.

^b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odziva ("nonresponders").

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v 12. tednu, ki so prejeli neprekinjeno tedensko terapijo z adalimumabom vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 %. v 96. tednu pa 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo

vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2 teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI \geq 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 21.

Preglednica 21
Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p se nanašajo na parne primerjave deležev med *adalimumabom* in placebom.

*p < 0,001

**p < 0,01

Z indukcijškima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagonistov TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejetje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 22
Vzdrževanje klinične remisije in odziva odstotek bolnikov

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden
26. teden	N = 170	N = 172	N = 157

Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I ter 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 160 mg 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23.
Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II
Odstotek bolnikov

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden
52. teden	N = 246	N = 248
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno zaceljenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1 .

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

*p < 0,05 za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

**p < 0,001 za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC-III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 2).

Preglednica 24
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza zdravljenja	N	Neuspeh N (%)	Mediana časa do neuspeha (meseči)	RT ^a	95-% IZ za RT ^a	Vrednost p ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

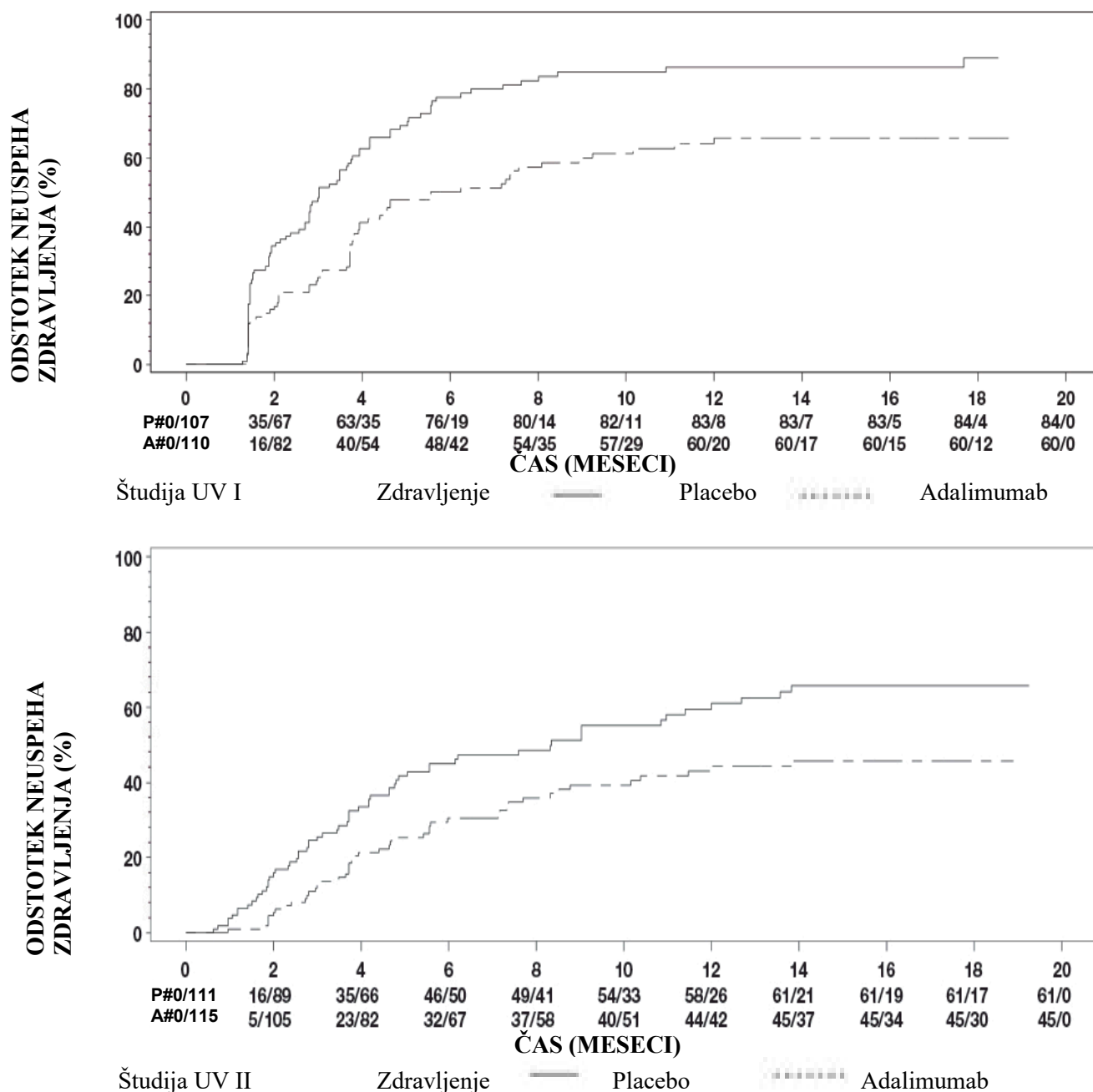
Opomba: neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

^a RT adalimumaba v primerjavi s placebo iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

^b 2-stranska vrednost *p* testa log-rank.

^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78-tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez

aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov, 8 % pa zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravi, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba.

Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljeni z metotreksatom in zdravljeni brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m² (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 11 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25

Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerki
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	20, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m² (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za $\geq 30\%$ v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za $> 30\%$. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 26
Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediana časa do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

^a Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m² telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) do 24. tedna (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Skupno je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so prejeli adalimumab in so ostali v študiji. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriaro v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriarze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16 tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27
Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriaro v plakih

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg vsak drugi teden N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat
^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX
^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih preskušanj z adalimumabom pri mladostnikih s HS niso izvedli. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih, pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so prejeli odprto indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na svojo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na svojo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 28.

Preglednica 28. Vzdrževalni režim

Masa bolnika	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29			
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih			
PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* Vrednost p za primerjavo standardnega in majhnega odmerka.

Preglednica 30.			
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih:			
Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p¹
Prenehanje s kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	N = 60	N = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	N = 15	N = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Vrednost p za primerjavo standardnega in majhnega odmerka.

² Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva.

³ Definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku.

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejeli kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejeli dvojno slepo zdravljenje z zdravilom adalimumaba z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejelo zdravljenje z zdravilom adalimumaba z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score;

opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in $\geq 30\%$ glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejeli dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom adalimumaba z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejeli placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon boleznij je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon boleznij v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejeli svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z zdravilom adalimumaba so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumab^{b, c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo adalimumaba z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in $\geq 30\%$ glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje po FMS (opredeljeno kot endoskopsko oceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 32).

Preglednica 32: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab^a Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumab^b Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden ^b Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden ^c Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejeli kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu		

Dodatni eksploracijski opazovani izidi učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI \geq 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI $<$ 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Adalimumaba^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumaba^{b,c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumaba^d Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumaba^e Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^d Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden ^e Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden		

Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih izidov
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom adalimumaba, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z zdravilom adalimumaba, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče opazali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opazali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opazali pri udeležencih, ki so prejeli visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

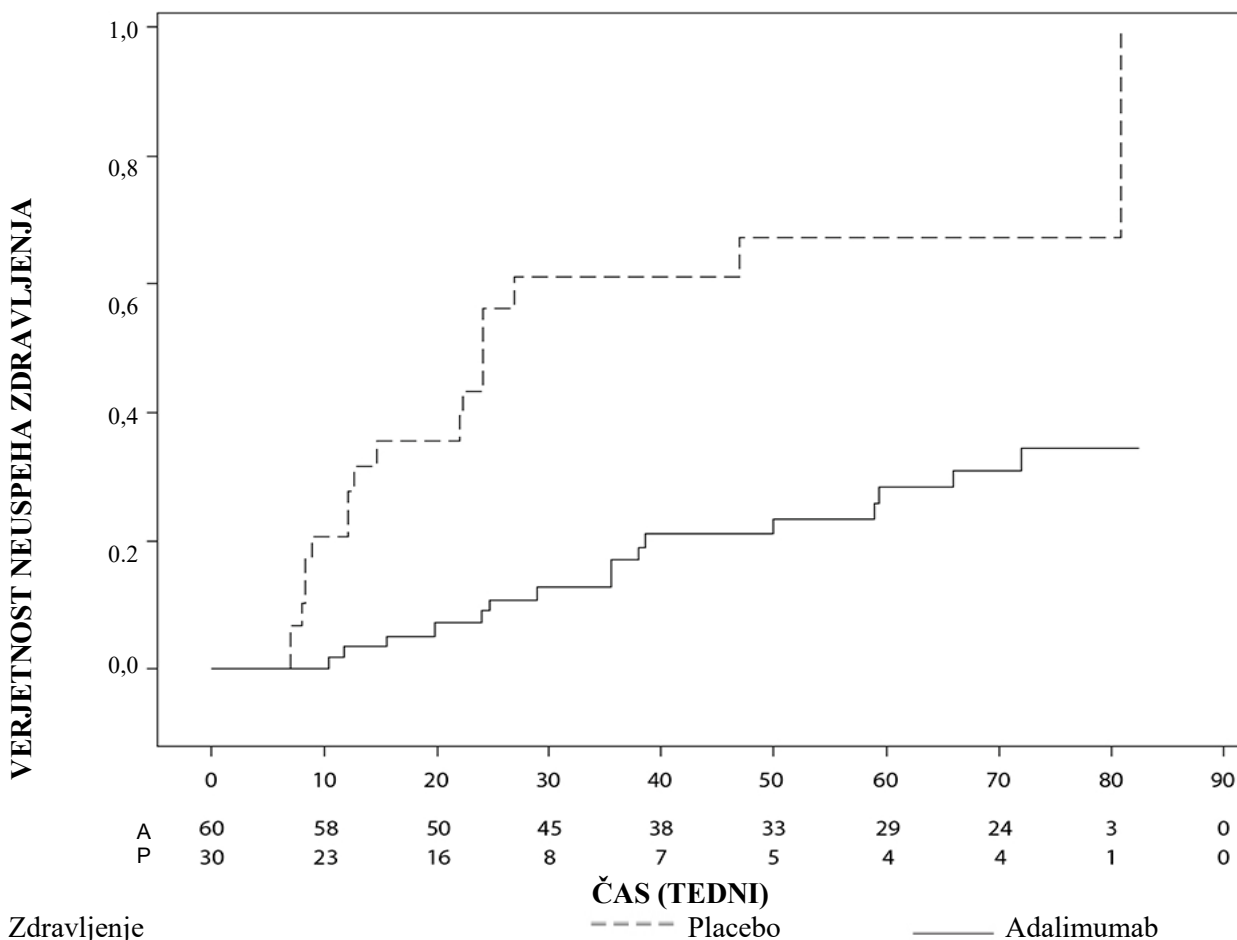
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritismom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil “čas do neuspeha zdravljenja”. Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bila poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitve zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95-% IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Zdravljenje
 Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritismom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritismom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom $10,9 \pm 5,2$

µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m², je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (± SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 5 µg/ml med monoterapijo z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, je bila povprečna (± SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimumaba v serumu približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1 : 1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (± SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6,1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na svoji randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej

prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (\pm SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 $\mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 $\mu\text{g/ml}$.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (\pm SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 $\mu\text{g/ml}$ (95-% IZ: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95-% IZ 0,4–47,6 in 1,9–10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti

adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomolgus* z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina
natrijev acetat trihidrat
glicin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezno napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Yuflyma se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 °C za obdobje do 31 dni. Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 31 dneh, ju je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma) in iglo s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,4 ml sterilne raztopine) z 2 alkohnima zložencema.

- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem.
- 4 napolnjene injekcijske brizge (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem.

Zdravilo Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

Brizga je izdelana iz stekla tipa I z batnim zamaškom (brombutilna guma) in igle s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo (0,4 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem.
- 4 napolnjene injekcijske brizge s ščitnikom za iglo (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom za iglo (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem.

Zdravilo Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za uporabo pri bolniku, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Brizga v peresniku je izdelana iz stekla tipa I z batnim zamaškom (iz brombutilne gume) in igle s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,4 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika (0,4 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki (0,4 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem.
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (0,4 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

EU/1/20/1513/005

EU/1/20/1513/006

EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. februarja 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,8-mililitrska napolnjena injekcijska brizga z enkratnim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,8-ml napolnjen injekcijski peresnik z enkratnim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo motna, brezbarvna do blede rjavkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Yuflyma v kombinaciji z metotreksatom je indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, če je bil odziv na imunomodulirajoča protirevmatična zdravila, vključno z metotreksatom, neustrezen.
- zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki predhodno niso bili zdravljeni z metotreksatom.

Zdravilo Yuflyma se lahko daje kot monoterapija v primeru intolerance za metotreksat ali kadar je nadaljnje zdravljenje z metotreksatom neprimerno.

Dokazano je bilo, da adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov, kot je bilo izmerjeno z rentgenskim posnetkom, in izboljša telesno funkcijo, kadar se daje v kombinaciji z metotreksatom.

Psoriaza

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko zdravljenje HS (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na popolnemu in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidi in/ali imunosupresivom, ali pa ne prenašajo ali imajo medicinske kontraindikacije za takšna zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta naprej), ki so se na običajno zdravljenje odzvali nezadostno, vključno s primarnim prehranskim zdravljenjem, kortikosteroidi in/ali imunomodulatorjem, ali ki takšnih zdravljenj ne prenašajo ali imajo kontraindikacije zanj.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se na običajno zdravljenje ne odzivajo ustrezno, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6 MP) ali azatioprinom (AZA), ali ki takšnih zdravljenj ne prenašajo ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso ustrezno odzivali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih, pri katerih je treba uporabo kortikosteroidov zmanjšati, ali pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s kortikosteroidi ni primerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje pediatričnega kroničnega neinfekcijskega anteriornega uveitisa pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se na običajno zdravljenje ne odzivajo ustrezno ali ga ne prenašajo ali pri katerih običajno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Yuflyma indicirano. Oftalmologom svetujemo, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Yuflyma, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Po ustreznem usposabljanju v tehniki injiciranja si lahko bolniki zdravilo Yuflyma injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno zdravstveno spremljanje, če je potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma je treba optimizirati druga sočasna zdravljenja (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijske učinkovine).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciranega vsak drugi teden v obliki enkratnega odmerka s subkutano injekcijo. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma je treba zdravljenje z metotreksatom nadaljevati.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se lahko nadaljuje uporaba glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Pri monoterapiji imajo lahko nekateri bolniki, pri katerih se njihov odziv na odmerhek zdravila Yuflyma 40 mg vsak drugi teden zmanjša, korist od povečanja odmerka na 40 mg adalimumaba enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem časovnem obdobju ne odziva, je treba ponovno razmisliti o nadaljnjem zdravljenju.

Psoriza

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg, ki ga je treba aplicirati subkutano, čemur sledi odmerek 40 mg subkutano, vsak drugi teden, z začetkom enega tedna po začetnem odmerku. Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo za vzdrževalni odmerek.

Pri bolniku, ki se v tem časovnem obdobju ne odziva, je treba ponovno razmisliti o zdravljenju, ki traja več kot 16 tednov.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja s 40 mg enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba skrbno pretehtati pri bolniku z neustreznim odzivom po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če se s 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden doseže ustrezen odziv, se odmerek lahko nato zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Yuflyma pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan dva zaporedna dneva), nato pa 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan. Dva tedna kasneje (29. dan) nadaljujete z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se zdravljenje z antibiotiki lahko nadaljuje, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma bolnik vsak dan uporablja topikalni antiseptik za izpiranje lezij HS.

Pri bolniku, pri katerem se v tem časovnem obdobju ne pokaže izboljšanje, je treba ponovno razmisliti o zdravljenju, ki traja več kot 12 tednov.

Če je treba zdravljenje prekiniti, lahko ponovno uvedemo odmerek 40 mg zdravila Yuflyma enkrat na teden

ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Yuflyma med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohново boleznijo 80 mg v 0. tednu, čemur sledi 40 mg v 2. tednu. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, se lahko uporabi shema 160 mg v 0. tednu (v obliki dveh 80 mg injekcij na en dan ali kot ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh), 80 mg v 2. tednu. Ob tem se je treba zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočen odmerek 40 mg vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem. Če bolnik neha jemati zdravilo Yuflyma, znaki in simptomi bolezni pa se ponovijo, se lahko zdravilo Yuflyma znova uvede. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerek kortikosteroida zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, pri katerih se odziv na odmerek zdravila Yuflyma 40 mg vsak drugi teden zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Yuflyma na 40 mg enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se niso odzvali do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem časovnem obdobju ne odzovejo, je treba znova razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Yuflyma med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom 160 mg v 0. tednu (v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali kot ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh) in 80 mg v 2. tednu. Po indukcijskem zdravljenju je priporočen odmerek 40 mg vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče odmerek kortikosteroida postopno zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, pri katerih se odziv na odmerek zdravila Yuflyma 40 mg vsak drugi teden zmanjša, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Yuflyma na 40 mg enkrat na teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2–8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem časovnem obdobju ne odzovejo, se zdravljenje z zdravilom Yuflyma ne sme nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma za odrasle bolnike z uveitisom je začetni odmerek 80 mg, čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. Izkušnje z uvedbo zdravljenja s samim adalimumabom so omejene. Zdravljenje z zdravilom Yuflyma je mogoče uvesti v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Sočasni kortikosteroidi se lahko v skladu s klinično prakso postopno zmanjšujejo, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Yuflyma.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic in/ali jeter

Uporaba adalimumaba pri tej populaciji bolnikov ni bila raziskana. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Yuflyma pri otrocih s psorizo v plakih, starih 4-17 let, je bila potrjena. Priporočljivi odmerek zdravila Yuflyma je največ 40 mg na en odmerek.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (od 12. leta starosti in telesne mase vsaj 30 kg)

Kliničnih preskušanj z adalimumabom pri mladostnikih s HS niso izvedli. Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih so določili na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Yuflyma znova uvesti, kakor je primerno.

Koristi in tveganja neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6. do 17. let, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerek adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Telesna masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2 tednu <p>Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje in veste, da je tveganje za neželene učinke pri uporabi večjega indukcijskega</p>	20 mg vsak drugi teden

	odmerka lahko večje, lahko uporabite naslednji odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2 tednu	
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2 tednu Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje in veste, da je tveganje za neželene učinke pri uporabi večjega indukcijskega odmerka lahko večje, lahko uporabite naslednji odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2 tednu	40 mg vsak drugi teden

Bolniki, pri katerih odziv ne zadošča, imajo lahko koristi od povečanja odmerka:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Pri osebi, ki se do 12. tedna ne odzove, je treba skrbno pretehtati, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni smiselna.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Yuflyma pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije v enem dnevu) 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg vsak drugi teden

*Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo adalimumaba, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Pediatrični uveitis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z uveitisom, starejših od 2 let, je odvisen od telesne mase (preglednica 3). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Pri zdravljenju pediatričnega uveitisa ni izkušenj z zdravljenjem z adalimumabom brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom.

Preglednica 3. Odmerek zdravila Yuflyma pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Yuflyma se lahko uporabi polnilni odmerek 40 mg za bolnike s telesno maso < 30 kg, ali 80 mg za bolnike ≥ 30 kg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Kliničnih podatkov o uporabi polnilnega odmerka adalimumaba pri otrocih, starih < 6 let, ni (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila adalimumaba pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Yuflyma se daje v obliki subkutane injekcije.

Podrobna navodila za uporabo so vključena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Yuflyma je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, kot so sepsa in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki jemljejo TNF-antagoniste, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjeno delovanje pljuč lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Zato je treba bolnike pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma med njim in po njem skrbno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko odstranitev adalimumaba traja do štiri mesece, je treba v tem obdobju nadaljevati s spremljanjem.

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami, dokler niso okužbe pod nadzorom. Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi in bolnikom, ki so potovali na področja z visokim tveganjem za tuberkulozo ali endemične mikoze, kot so histoplazmoza, koktikoidomikoza ali blastomikoza, je treba pred začetkom zdravljenja pretehtati tveganje in koristi zdravljenja z zdravilom Yuflyma (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati in opraviti popolno diagnostično oceno. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Yuflyma prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler

okužba ni obvladana. Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju o uporabi zdravila Yuflyma pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se okužb ali bolezenskih stanj v telesu, zaradi katerih bi lahko bolniki nagnjeni k okužbam, vključno z uporabo sočasnih imunosupresivnih zdravil.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so poročali o resnih okužbah, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih ali drugih oportunističnih okužb, kot so listerioza, legioneloza in pnevmocistis.

Druge resne okužbe, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, vključujejo pljučnico, pielonefritis, septični artritis in septikemijo. Poročali so o hospitalizaciji ali smrtnih izidih, povezanih z okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novim pojavom tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne tuberkuloze (tj. diseminirane).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma je treba vse bolnike pregledati glede aktivne ali neaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno oceno anamneze bolnikov s tuberkulozo ali morebitne predhodne izpostavljenosti osebam z aktivno tuberkulozo ter predhodno in/ali trenutno imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša) (lahko veljajo lokalna priporočila). Priporočljivo je, da se izvajanje in rezultati teh preiskav zabeležijo na opozorilni kartici za bolnika. Predpisovalce opozarjamo na tveganje za lažne negativne rezultate tuberkulinskih kožnih testov, zlasti pri bolnikih s hudo bolnimi ali imunsko ogroženimi boleznimi.

Če je diagnosticirana aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Yuflyma ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

V primeru suma na latentno tuberkulozo se morate posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če je diagnosticirana latentna tuberkuloza, je treba pred uvedbo Yuflyma in v skladu z lokalnimi priporočili ustrezno zdravljenje začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Yuflyma razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju tuberkuloze so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivirane tuberkuloze. Nekateri bolniki, ki so bili uspešno zdravljeni za aktivno tuberkulozo, so med zdravljenjem z adalimumabom razvili tuberkulozo.

Bolnikom je treba naročiti, naj se obrnejo na zdravstveno službo, če se med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na okužbo s tuberkulozo (npr. vztrajni kašelj, hiranje/hujšanje, malo povišana telesna temperatura, brezvoljnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so opazili oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Okužbe niso bile dosledno prepoznane pri bolnikih, ki so jemali TNF-antagoniste, kar je povzročilo zakasnitev ustreznega zdravljenja, včasih pa tudi smrtni izid.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura, slabo počutje, izguba telesne mase, potenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni s sočasnimi šokom ali brez njega, je treba sumiti na invazivno glivično okužbo in nemudoma prekiniti z dajanjem zdravila Yuflyma. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega protimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z adalimumabom, ki so kronični prenašalci tega virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). V nekaterih primerih je prišlo do smrtnega izida. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki imajo pozitiven test okužbe z virusom hepatitisa B, se je priporočljivo posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Pri prenašalcih HBV, ki jih je treba zdraviti z zdravilom Yuflyma, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV. Zadostni podatki o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV s protivirusnim zdravljenjem v povezavi z zdravljenjem s TNF-antagonisti, za preprečevanje reaktivacije HBV niso na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije reaktivacija HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Yuflyma prekiniti in začeti učinkovito protivirusno zdravljenje z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki dogodki

V redkih primerih so TNF-antagoniste, vključno z adalimumabom, povezovali z novonastalimi ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali radiografskih znakov demielinizirajoče bolezni centralnega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo, optičnim nevritisom in periferno demielinizirajočo boleznijo, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo biti previdni pri odločitvi o uporabi zdravila Yuflyma pri bolnikih z obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi motnjami osrednjega ali perifernega živčevja; če se razvije katera koli od teh bolezni, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Yuflyma. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

Med kliničnimi preskušnji so bile hude alergijske reakcije, povezane z adalimumabom, redke. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Yuflyma nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji s 64 bolniki z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, ni bilo dokazov o depresiji preobčutljivosti zapoznelega tipa, depresiji ravni imunoglobulina ali spremembi števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov in nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF so med bolniki, ki so prejeli TNF, opazili

več primerov malignomov, vključno z limfomom, kot med bolniki, ki so prejeli TNF-antagonist. Vendar je bilo pojavljanje redko. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo, ki oteži oceno tveganja, obstaja povečano osnovno tveganje za limfom in levkemijo. S trenutnim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). Približno polovica primerov je bila limfomov. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z adalimumabom, so odkrili redke primere hepatospleničnega limfoma celic T. Ta redka vrsta limfoma celic T ima zelo agresivni potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Pozorno je treba pretehtati morebitno tveganje pri uporabi kombinacije azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Yuflyma. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih se je zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, niso izvedli. Zato je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Yuflyma pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazom, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba svetovati, da med uporabo zdravila Yuflyma nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Yuflyma.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritismom, ki so prejeli adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejema zdravilo Yuflyma, lahko prejmejo sočasna cepljenja, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Yuflyma uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Yuflyma kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Yuflyma prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan. Če se pri bolniku po zdravljenju z zdravilom Yuflyma pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je pozitiven na protitelesa proti dvojnoveržni DNA, zdravila Yuflyma ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARD (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Izkušnje z varnostjo kirurških posegov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, so omejene. Pri načrtovanju kirurškega posega je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med jemanjem zdravila Yuflyma potrebuje operacijo, je treba skrbno spremljati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumabne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši bolniki

Pogostnost resnih okužb pri preiskovancih, zdravljenih z adalimumabom, starejših od 65 let (3,7 %), je bila večja kot pri mlajših od 65 let (1,5 %). Pri nekaterih je bil izid smrten. Pri zdravljenju starejših oseb je treba posebno pozornost posvetiti tveganju za okužbo.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, in pri tistih, ki so ga jemali hkrati z metotreksatom. Pri uporabi adalimumaba skupaj z metotreksatom v primerjavi z uporabo monoterapije je bilo nastajanje protiteles manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF").

Kombinacija adalimumaba in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi okvarami ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjo okvaro ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95-% interval zaupanja 0.38–4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95-% interval zaupanja 0.31–4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95-% interval zaupanja 0.45–2.73) za RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V študiji razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko uporabnost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Yuflyma lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yuflyma ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskovali pri 9.506 bolnikih v ključnih kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključevala bolnike z revmatoidnim artritisom s kratkotrajno in dolgotrajno boleznijo, juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom) ter aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo bolezen, ulceroznim kolitisom, luskavico, hidradenitisom suppurativa in uveitisom. Ključne nadzorovane študije so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem prejeli adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so v tem obdobju prejeli placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov med dvojno slepim, nadzorovanim delom ključnih študij, je bil 5,9 % pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so okužbe (kot so nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali oteklina), glavobol in mišično-skeletne bolečine.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah (vključno s sepsom, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in izkušnjah v obdobju trženja ter je prikazan spodaj v preglednici 4 glede na organske sisteme in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost, ki je bila opažena med različnimi indikacijami. V stolpcu Organski sistem je zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 4 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni*	Zelo pogosti	okužbe dihal (vključno z okužbo spodnjih in zgornjih dihal, pljučnico, sinusitisom, faringitisom, nazofaringitisom in pljučnim virusnim herpesom)
	Pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidozo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkega tkiva (vključno s paronihijo, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno z herpes simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe rodil (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe sečil (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	Občasni	nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidiodomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹⁾
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Pogosti	rak kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigne novotvorbe,
	Občasni	limfom**,

		tumorji parenhimskih organov (vključno s rakom dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), melanom**
	Redki	levkemija ¹⁾
	Neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹⁾ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	Pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	Občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	Redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	Pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	Občasni	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	Redki	anafilaksa ¹⁾
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zvečanje vrednosti lipidov
	Pogosti	hipokaliemija, zvečanje vrednosti sečne kisline, nenormalna koncentracija natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	Pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	parastezije (vključno s hipoestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	Občasni	cerebrovaskularni inzult ¹⁾ , tremor, nevropatija
	Redki	multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom) ¹⁾
Očesne bolezni	Pogosti	okvare vida, konjunktivitis, blefaritis, otekanje oči
	Občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vertigo
	Občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	Pogosti	tahikardija
	Občasni	miokardni infarkt ¹⁾ ,

		aritmija, kongestivno srčno popuščanje
	Redki	zastoj srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	Občasni	aortna anevrizma, žilna arterijska okluzija, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	Pogosti	astma, dispneja, kašelj.
	Občasni	pljučna embolija ¹⁾ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralni izliv ¹⁾
	Redki	pljučna fibroza ¹⁾
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzea in bruhanje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, Sjögrenov sindrom
	Občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	Redki	perforacija črevesja ¹⁾
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	Zelo pogosti	zvečanje vrednosti jetrnih encimov
	Občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvečanje vrednosti bilirubina
	Redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , avtoimunski hepatitis ¹⁾
	Neznana pogostnost	odpoved jeter ¹⁾
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	Pogosti	poslabšanje ali nov pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psorizo ¹⁾), urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, hiperhidroza, alopecija ¹⁾ , pruritus
	Občasni	nočno znojenje, brazgotinjenje
	Redki	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ , lihenoidna kožna reakcija ¹⁾

	Neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	Pogosti	mišični krči (vključno s zvečanjem vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi)
	Občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	Redki	lupusu podoben sindrom ¹⁾
Bolezni sečil	Pogosti	okvara ledvic, hematurija
	Občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	Zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	Pogosti	bolečina v prsih, edem, pireksija ¹⁾
	Občasni	vnetje
Preiskave*	Pogosti	koagulacije in motnje krvavitve (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), pozitiven test avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvoverižni DNA), zvečanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi
	Neznana pogostnost	povečana telesna masa ²⁾
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	slabše celjenje

* Dodatne informacije lahko najdete drugje v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

** vključno z odprtimi podaljšanimi študijami

¹⁾ vključno s podatki iz spontanega poročanja

²⁾ Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) -0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravljenja ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so se zdravili z adalimumabom vsak teden, je bil skladen z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil bolnikov s uveitisom, ki so se zdravili z adalimumabom vsak drug teden, je bil skladen z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih so se pri 12,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, pojavile reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali otekanje), v primerjavi s 7,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na

mestu injiciranja uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih je bil delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, 1,51 na bolnikov-let, in 1,46 na bolnikov-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bila incidenca resnih okužb 0,04 na bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in aktivno kontrolo, pa 0,03 na bolnikov-let.

V kontroliranih in odprtih študijah z adalimumabom pri odraslih in otrocih so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pnevmocistoza, kandidoza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po uvedbi zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji zdravila adalimumabom zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Malignomov prav tako niso opazili pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psorizao v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem zdravila adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih ključnih preskušanj adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psorizao, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca, pri drugih pa 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, zdravljenimi z adalimumabom, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med bolniki v kontrolni skupini. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Pri kombiniranju nadzorovanih delov teh preskušanj in potekajočih ter končanih odprtih nadaljevalnih študij z mediano trajanja približno 3,3 let, ki je vključevala približno 6.427 bolnikov in več kot 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov, razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov, približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim

artritisom, je bil zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja, limfomov pa približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih na več časovnih točkah testirali vzorce avtoprotiteles v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protiteles proti jedrnim antigenom po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli ob izhodišču negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupus nefritis ali simptomi osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN (Upper Limits of Normal – zgornja meja normalne vrednosti) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN se niso pojavila v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so 4 sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom 3. faze pri bolnikih s psoriazo v plakih, ki so imeli kontrolno obdobje od 12 do 24 tednov, so se povišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavila pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki ni bilo nobenih zvišanj ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do

80 tednov, z mediano izpostavljenosti 166,5 dneva pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 105,0 dneva pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanju faze 3 z zdravilom adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Pri vseh indikacijah v kliničnih preskušanjih so bili bolniki z zvišano ALT asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnjim zdravljenjem. Vendar pa so v obdobju trženja poročali tudi o jetrni odpovedi in o manj hudih jetrnih boleznih, ki lahko pri bolnikih, ki prejemajo adalimumab, vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri kombinaciji adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih bolezni in resnih neželenih dogodkov, povezanih z okužbo, kot pri uporabi samo adalimumaba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal več intravenskih odmerkov po 10 mg/kg, kar je približno 15-kratni priporočeni odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α). Oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Yuflyma je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, tako da blokira njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab prav tako modulira biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1–0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritiskom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja

(C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (ESR)) ter serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi raven matriksnih metaloproteinaz v serumu (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so se hematološki znaki kroničnega vnetja običajno izboljšali.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem izražanja TNF α . Endoskopske študije na črevesni sluznici so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev. Bolečino na mestu injiciranja adalimumaba 40 mg/0,4 ml so ocenjevali v dveh randomiziranih, aktivnih, slepih, dvoobdobnih navzkrižnih študijah.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritiskom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjenih 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritiskom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba s subkutanim injiciranjem vsak drugi teden, s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih antirevmatskih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritiskom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritiskom, starih ≥ 18 let. Bolniki lahko pred tem še niso prejeli imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil ali pa so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata, in so

imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost kombiniranega zdravljenja z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapijo z metotreksatom za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumab vsak drugi teden.

V študiji revmatoidnega artritisa VI in VII je bilo ocenjenih 60 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Vključeni bolniki so bodisi trenutno uporabljali 40 mg adalimumaba/0,8 ml in so povprečno bolečino na mestu injiciranja ocenili kot najmanj 3 cm (merjena z 0–10-centimetrskim VAS) ali pa še niso prejeli biološkega zdravila in so začeli uporabljati adalimumab 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani v en odmerek adalimumaba 40 mg/0,8 ml ali adalimumaba 40 mg/0,4 ml, čemur je sledilo enkratno injiciranje nasprotnega zdravila pri naslednjem odmerku.

Primarni opazovani dogodek v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarni opazovani dogodek v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarni opazovani dogodek študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bil dodatni primarni opazovani dogodek po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarni opazovani dogodek tudi spremembe v kakovosti življenja. Primarni opazovani dogodek v študijah RA VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z 0–10-centimetrskim VAS.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 5.

Preglednica 5.
Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom
(odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih ter študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova

ocena aktivnosti boleznin in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I-IV so bolniki, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 6).

Preglednica 6.
Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V
Odstotek bolnikov

Odziv	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Vrednost p ^a	Vrednost p ^b	Vrednost p ^c
ACR 20						
52. teden	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. teden	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. teden	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; 102 bolnika (60,0 %) pa sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljše od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksat in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene (TSS – Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 7) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 7.

Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95-% interval zaupanja ^b)	Vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Seštevek JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 8).

Preglednica 8.

Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	Metotreksat n = 257 (95-% interval zaupanja)	Adalimumab n = 274 (95-% interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95-% interval zaupanja)	Vrednost p ^a	Vrednost p ^b	Vrednost p ^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča $\leq 0,5$) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, $p < 0,001$) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, oz. 44,5 %, $p < 0,001$).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določen primarni opazovani dogodek po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (Short Form Health Survey) za vse odmerke/scheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (Physical Component Summary) in statistično značilnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje tudi ohranjalo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Bolečina na mestu injiciranja

Pri združenih navzkrižnih študijah RA VI in VII so takoj po odmerjanju opazili statistično pomembno razliko za bolečino na mestu injiciranja med adalimumabom 40 mg/0,8 ml in 40 mg/0,4 ml (povprečni VAS 3,7 cm v primerjavi z 1,2 cm, $P < 0,001$). To predstavlja 84-odstotno zmanjšanje mediane bolečine na mestu injiciranja.

Psoriza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psorije (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psorizi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psorizo v plakih s sočasno psorizo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psorizi III).

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začeni en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv \geq PASI 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – Physician's Global Assessment) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psorizi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začeni en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv \geq PASI 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psorije 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psorizi I in II je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 9 in 10).

Preglednica 9
Študija pri psorizi I (REVEAL) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 814 n (%)
\geq PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 10
Študija pri psoriazi II (CHAMPION) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom ^b p < 0,001 adalimumab v primerjavi z metotreksatom ^c p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom ^d p < 0,05 adalimumab v primerjavi z metotreksatom			

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5% bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab (p < 0,001). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 %, delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" pa 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Pri nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 2. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerke povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so

prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriarze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriarze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriarze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriarze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 11). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriaro nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 11
Študija pri psoriazi IV Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Opazovani dogodek	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in \geq izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-1,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in

40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 12). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 12
Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, študiji HS I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden
Hidradenitis suppurativa Klinični odziv (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30-% zmanjšanje bolečine na koži ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom				
^a Med vsemi randomiziranimi bolniki.				
^b Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.				

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden signifikantno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede

telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF-36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 13).

Preglednica 13

Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70	Adalimumab 40 mg vsak teden N = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12 tednih zdravljenja. ^b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odziva ("nonresponders").			

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v v 12. tednu, ki so prejeli neprekinjeno tedensko terapijo z adalimumabom vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 %. v 96. tednu pa 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2 teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 14.

Preglednica 14
Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p se nanašajo na parne primerjave deležev med *adalimumabom* in placebo.

*p < 0,001

**p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagonist TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 15. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 15
Vzdrževanje klinične remisije in odziva odstotek bolnikov

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden
26. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebo

**p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebo

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek

12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I ter 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 160 mg 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 16.

Preglednica 16.
Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II
Odstotek bolnikov

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden
52. teden	N = 246	N = 248
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno zaceljenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1 .

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

* $p < 0,05$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,001$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikov v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC-III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 17). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 1).

Preglednica 17
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza zdravljenja	N	Neuspeh N (%)	Mediana časa do neuspeha (mesece)	RT ^a	95-% IZ za RT ^a	Vrednost p ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

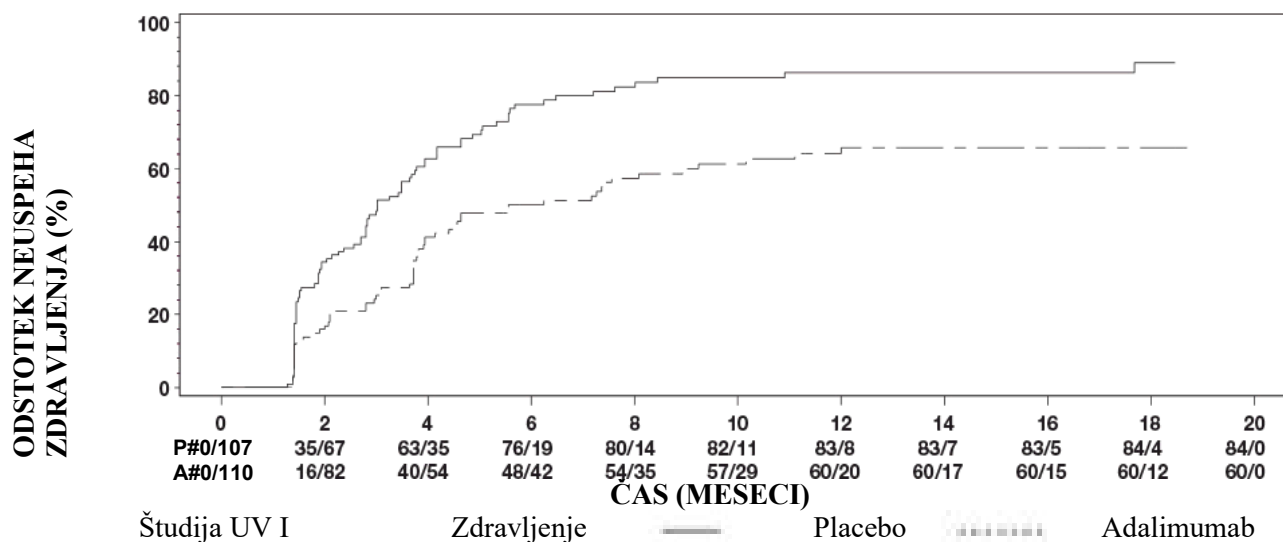
Opomba: neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

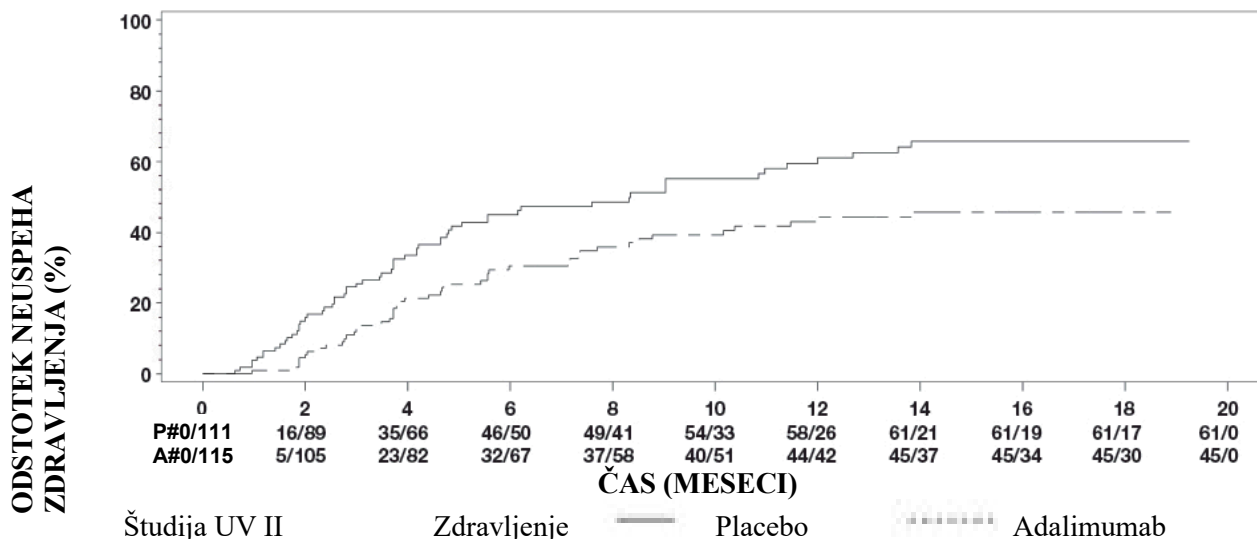
^a RT adalimumaba v primerjavi s placebo iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

^b 2-stranska vrednost *p* testa log-rank.

^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)





Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78-tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov, 8 % pa zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba.

Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih preskušanj z adalimumabom pri mladostnikih s HS niso izvedli. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih, pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so prejeli odprto indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na svojo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na svojo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 18.

Preglednica 18. Vzdrževalni režim

Masa bolnika	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 19. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 20.

Preglednica 19			
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih			
PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100

Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038
* Vrednost p za primerjavo standardnega in majhnega odmerka.			

Preglednica 20.			
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih:			
Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p¹
Prenehanje s kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	N = 60	N = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	N = 15	N = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Vrednost p za primerjavo standardnega in majhnega odmerka.

² Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva.

³ Definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku.

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejeli kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejeli dvojno slepo zdravljenje z zdravilom adalimumaba z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejelo zdravljenje z zdravilom adalimumaba z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in ≥ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejeli dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom adalimumaba z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejeli placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon boleznij je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon boleznij v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejeli svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z zdravilom adalimumaba so predstavljene v preglednici 21.

Preglednica 21: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumab^{b, c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo adalimumaba z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje po FMS (opredeljeno kot endoskopsko oceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 22).

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab^a Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumab^b Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden ^b Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden ^c Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu		

Dodatni eksploracijski opazovani izidi učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI \geq 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI $<$ 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 23).

Preglednica 23: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Adalimumaba^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumaba^{b,c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumaba^d Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumaba^c Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumaba 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^d Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden		

^e Adalimumaba 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden

Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu

Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih izidov

Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejetje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom adalimumaba, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z zdravilom adalimumaba, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče opazili z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opazili pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opazili pri udeležencih, ki so prejeli visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

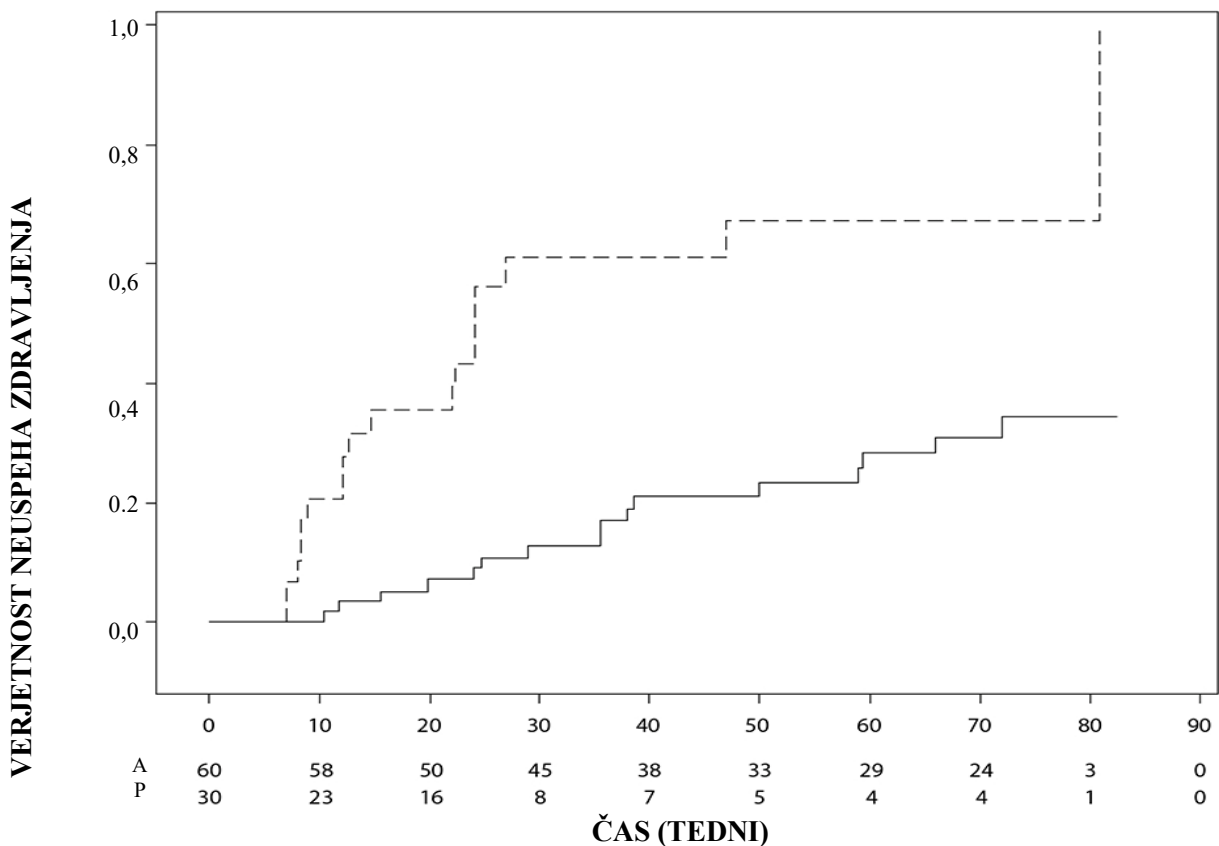
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritidom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil “čas do neuspeha zdravljenja”. Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bila poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 2, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95-% IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Zdravljenje ----- Placebo ———— Adalimumab
 Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja 5 µg/ml med monoterapijo z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden.

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimumaba v serumu približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitizom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1 : 1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (\pm SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na svoji randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2$ µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (\pm SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (\pm SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitizom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 $\mu\text{g/ml}$ (95-% IZ: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psorizao v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95-% IZ 0,4–47,6 in 1,9–10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebne tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina
natrijev acetat trihidrat
glicin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezno napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Yuflyma se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 °C za obdobje do 31 dni. Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 31 dneh, ju je treba zavreči.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma) in iglo s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkohlnima zložencema.

Zdravilo Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

Brizga je izdelana iz stekla tipa I z batnim zamaškom (brombutilna guma) in igle s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.

Zdravilo Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za uporabo pri bolniku, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Brizga v peresniku je izdelana iz stekla tipa I z batnim zamaškom (iz brombutilne gume) in igle s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 3 napolnjena injekcijska peresnika (0,8 ml sterilne raztopine) z 4 alkoholnima zložencema.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. februarja 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,2-mililitrska napolnjena injekcijska brizga z enkratnim odmerkom vsebuje 20 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo motna, brezbarvna do blede rjavkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Yuflyma je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs). Zdravilo Yuflyma se lahko daje kot monoterapija v primeru intolerance za metotreksat ali kadar je nadaljnje zdravljenje z metotreksatom neprimerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom, pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih 4 leta in več, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta naprej), ki so se na običajno zdravljenje odzvali nezadostno, vključno s primarnim prehranskim zdravljenjem, kortikosteroidi in/ali imunomodulatorjem, ali ki takšnih zdravljenj ne prenašajo ali imajo kontraindikacije zanj.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Yuflyma je indicirano za zdravljenje pediatričnega kroničnega neinfekcijskega anteriornega uveitisa pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se na običajno zdravljenje ne odzivajo ustrezno ali ga ne prenašajo ali pri katerih običajno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Yuflyma indicirano. Oftalmologom svetujemo, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Yuflyma, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Po ustreznem usposabljanju v tehniki injiciranja si lahko bolniki zdravilo Yuflyma injicirajo sami, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno zdravstveno spremljanje, če je potrebno.

Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma je treba optimizirati druga sočasna zdravljenja (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijske učinkovine).

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatični artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatičnim artritisom, starih 2 leti ali več, je odvisen od telesne mase (preglednica 1). Zdravilo Yuflyma se daje vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem.

Preglednica 1. Odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatičnim artritisom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem časovnem obdobju ne odzovejo, je treba znova razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri bolnikih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni smiselna.

Zdravilo Yuflyma je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitizom

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitizom, od 6. let naprej je odvisen od telesne mase (preglednica 2). Zdravilo Yuflyma se daje vsak drugi teden s subkutanim injiciranjem.

Preglednica 2. Odmerek Yuflyma pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitizom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso raziskali pri bolnikih, mlajših od 6 let, z artritisom, povezanim z entezitizom.

Zdravilo Yuflyma je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Pediatrična psoriaza v plakih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4. do 17. let, je odvisen od telesne mase (preglednica 3). Zdravilo Yuflyma se daje v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerek Yuflyma pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek je 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.
≥ 30 kg	Začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano ponovno zdravljenje z adalimumabom, je treba upoštevati zgornje smernice za odmerek in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena v povprečju za 13 mesecev.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 4 leta, za to indikacijo ni smiselna.

Zdravilo Yuflyma je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6. do 17. let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerek adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Telesna masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2 tednu <p>Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje in veste, da je tveganje za neželene učinke pri uporabi večjega indukcijskega odmerka lahko večje, lahko uporabite naslednji odmerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2 tednu 	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2 tednu <p>Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje in veste, da je tveganje za neželene učinke pri uporabi večjega indukcijskega odmerka lahko večje, lahko uporabite naslednji odmerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2 tednu 	40 mg vsak drugi teden

Bolniki, pri katerih odziv ne zadošča, imajo lahko koristi od povečanja odmerka:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Pri osebi, ki se do 12. tedna ne odzove, je treba skrbno pretehtati, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni smiselna.

Zdravilo Yuflyma je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Pediatrični uveitis

Priporočeni odmerek zdravila Yuflyma pri bolnikih z uveitisom, starejših od 2 let, je odvisen od telesne mase (preglednica 5). Zdravilo Yuflyma se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Pri zdravljenju pediatričnega uveitisa ni izkušenj z zdravljenjem z adalimumabom brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom.

Preglednica 5. Odmerek zdravila Yuflyma pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Telesna masa bolnika	Shema odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Yuflyma se lahko uporabi polnilni odmerek 40 mg za bolnike s telesno maso < 30 kg, ali 80 mg za bolnike ≥ 30 kg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Kliničnih podatkov o uporabi polnilnega odmerka adalimumaba pri otrocih, starih < 6 let, ni (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila adalimumaba pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Yuflyma je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Okvara ledvic in/ali jeter

Zdravilo Yuflyma pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Yuflyma se daje v obliki subkutane injekcije. Podrobna navodila za uporabo so vključena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Yuflyma je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, kot so sepsa in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po razvrstitvi NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki jemljejo TNF-antagoniste, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjeno delovanje pljuč lahko poveča tveganje za razvoj okužb. Zato je treba bolnike pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma med njim in po njem skrbno spremljati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko odstranitev adalimumaba traja do štiri mesece, je treba v tem obdobju nadaljevati s spremljanjem.

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi okužbami, dokler niso okužbe pod nadzorom. Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi in bolnikom, ki so potovali na področja z visokim tveganjem za tuberkulozo ali endemične mikoze, kot so histoplazmoza, koktikoidomikoza ali blastomikoza, je treba pred začetkom zdravljenja pretehtati tveganje in koristi zdravljenja z zdravilom Yuflyma (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma pojavi nova okužba, je treba skrbno spremljati in opraviti popolno diagnostično oceno. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Yuflyma prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju o uporabi zdravila Yuflyma pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se okužb ali bolezenskih stanj v telesu, zaradi katerih bi lahko bolniki nagnjeni k okužbam, vključno z uporabo sočasnih imunosupresivnih zdravil.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so poročali o resnih okužbah, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih ali drugih oportunističnih okužb, kot so listerioza, legioneloza in pnevmocistis.

Druge resne okužbe, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, vključujejo pljučnico, pielonefritis, septični artritis in septikemijo. Poročali so o hospitalizaciji ali smrtnih izidih, povezanih z okužbami.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novim pojavom tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne tuberkuloze (tj. diseminirane).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma je treba vse bolnike pregledati glede aktivne ali neaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ta ocena mora vključevati podrobno zdravstveno oceno anamneze bolnikov s tuberkulozo ali morebitne predhodne izpostavljenosti osebam z aktivno tuberkulozo ter predhodno in/ali trenutno imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnega koša) (lahko veljajo lokalna priporočila). Priporočljivo je, da se izvajanje in rezultati teh preiskav zabeležijo na opozorilni kartici za bolnika. Predpisovalce opozarjamo na tveganje za lažne negativne rezultate tuberkulinskih kožnih testov, zlasti pri bolnikih s hudo bolnimi ali imunsko ogroženimi boleznimi.

Če je diagnosticirana aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Yuflyma ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih primerih je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

V primeru suma na latentno tuberkulozo se morate posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če je diagnosticirana latentna tuberkuloza, je treba pred uvedbo Yuflyma in v skladu z lokalnimi priporočili ustrezno zdravljenje začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Yuflyma razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju tuberkuloze so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivirane tuberkuloze. Nekateri bolniki, ki so bili uspešno zdravljeni za aktivno tuberkulozo, so med zdravljenjem z adalimumabom razvili tuberkulozo.

Bolnikom je treba naročiti, naj se obrnejo na zdravstveno službo, če se med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ali po njem pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na okužbo s tuberkulozo (npr. vztrajni kašelj, hiranje/hujšanje, malo povišana telesna temperatura, brezvoljnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, so opazili oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Okužbe niso bile dosledno prepoznane pri bolnikih, ki so jemali TNF-antagoniste, kar je povzročilo zakasnitev ustreznega zdravljenja, včasih pa tudi smrtni izid.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura, slabo počutje, izguba telesne mase, potenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni s sočasnim šokom ali brez njega, je treba sumiti na invazivno glivično okužbo in nemudoma prekiniti z dajanjem zdravila Yuflyma. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B se je pojavila pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, vključno z adalimumabom, ki so kronični prenašalci tega virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). V nekaterih primerih je prišlo do smrtnega izida. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki imajo pozitiven test okužbe z virusom hepatitisa B, se je priporočljivo posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Pri prenašalcih HBV, ki jih je treba zdraviti z zdravilom Yuflyma, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja skrbno spremljati znake in simptome aktivne okužbe s HBV. Zadostni podatki o zdravljenju bolnikov, ki so prenašalci HBV s protivirusnim zdravljenjem v povezavi z zdravljenjem s TNF-antagonisti, za preprečevanje reaktivacije HBV niso na voljo. Pri bolnikih, pri katerih se razvije reaktivacija HBV, je treba zdravljenje z zdravilom Yuflyma prekiniti in začeti učinkovito protivirusno zdravljenje z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki dogodki

V redkih primerih so TNF-antagoniste, vključno z adalimumabom, povezovali z novonastalimi ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali radiografskih znakov demielinizirajoče bolezni centralnega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo, optičnim nevritisom in periferno demielinizirajočo boleznijo, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo biti previdni pri odločitvi o uporabi zdravila Yuflyma pri bolnikih z obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi motnjami osrednjega ali perifernega živčevja; če se razvije katera koli od teh bolezni, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Yuflyma. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

Med kliničnimi preskušnji so bile hude alergijske reakcije, povezane z adalimumabom, redke. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so poročali o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Yuflyma nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji s 64 bolniki z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, ni bilo dokazov o depresiji preobčutljivosti zapoznelega tipa, depresiji ravni imunoglobulina ali spremembi števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov in nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonistom TNF so med bolniki, ki so prejeli TNF, opazili več primerov malignomov, vključno z limfomom, kot med bolniki, ki so prejeli TNF-antagonist. Vendar je bilo pojavljanje redko. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, poročali o primerih levkemije. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo, ki oteži oceno tveganja, obstaja povečano osnovno tveganje za limfom in levkemijo. S trenutnim

znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). Približno polovica primerov je bila limfomov. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z adalimumabom, so odkrili redke primere hepatospleničnega limfoma celic T. Ta redka vrsta limfoma celic T ima zelo agresivni potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatosplečnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Pozorno je treba pretehtati morebitno tveganje pri uporabi kombinacije azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Yuflyma. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih se je zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, niso izvedli. Zato je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Yuflyma pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazom, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba svetovati, da med uporabo zdravila Yuflyma nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Yuflyma.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Yuflyma, lahko prejmejo sočasna cepljenja, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnem preskušanju z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Yuflyma uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Yuflyma kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Yuflyma prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Yuflyma lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na razvoj avtoimunskih bolezni ni znan. Če se pri bolniku po zdravljenju z zdravilom Yuflyma pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je pozitiven na protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravila Yuflyma ne sme več prejemati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARD (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Izkušnje z varnostjo kirurških posegov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, so omejene. Pri načrtovanju kirurškega posega je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med jemanjem zdravila Yuflyma potrebuje operacijo, je treba skrbno spremljati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumabne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši bolniki

Pogostnost resnih okužb pri preiskovancih, zdravljenih z adalimumabom, starejših od 65 let (3,7 %), je bila večja kot pri mlajših od 65 let (1,5 %). Pri nekaterih je bil izid smrten. Pri zdravljenju starejših oseb je treba

posebno pozornost posvetiti tveganju za okužbo.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,2 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, in pri tistih, ki so ga jemali hkrati z metotreksatom. Pri uporabi adalimumaba skupaj z metotreksatom v primerjavi z uporabo monoterapije je bilo nastajanje protiteles manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF").

Kombinacija adalimumaba in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi okvarami ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjo okvaro ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95-% interval zaupanja 0.38–4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95-% interval zaupanja 0.31–4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95-% interval zaupanja 0.45–2.73) za RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V študiji razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko uporabnost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Yuflyma lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yuflyma ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskovali pri 9.506 bolnikih v ključnih kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključevala bolnike z revmatoidnim artritisom s kratkotrajno in dolgotrajno boleznijo, juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom) ter aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo bolezen, ulceroznim kolitisom, luskavico, hidradenitisom suppurativa in uveitisom. Ključne nadzorovane študije so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem prejeli adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so v tem obdobju prejeli placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov med dvojno slepim, nadzorovanim delom ključnih študij, je bil 5,9 % pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so okužbe (kot so nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali oteklina), glavobol in mišično-skeletne bolečine.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko nevarnih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in izkušnjah v obdobju trženja ter je prikazan spodaj v preglednici 6 glede na organske sisteme in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost, ki je bila opažena med različnimi indikacijami. V stolpcu Organski sistem je zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 6 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni*	Zelo pogosti	okužbe dihal (vključno z okužbo spodnjih in zgornjih dihal, pljučnico, sinusitisom, faringitisom, nazofaringitisom in pljučnim virusnim herpesom)
	Pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidozo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkega tkiva (vključno s paronihijo, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno z herpes simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe rodil (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe sečil (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	Občasni	nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹⁾
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	Pogosti	rak kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigne novotvorbe,
	Občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s rakom dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice),

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
		melanom**
	Redki	levkemija ¹⁾
	Neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹⁾ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	Zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	Pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	Občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	Redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	Pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	Občasni	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	Redki	anafilaksa ¹⁾
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zvečanje vrednosti lipidov
	Pogosti	hipokaliemija, zvečanje vrednosti sečne kisline, nenormalna koncentracija natrija v krvi, hipokalciemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	Pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	parastezije (vključno s hipoestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	Občasni	cerebrovaskularni inzult ¹⁾ , tremor, nevropatija
	Redki	multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom) ¹⁾
Očesne bolezni	Pogosti	okvare vida, konjunktivitis, blefaritis, otekanje oči
	Občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vertigo
	Občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	Pogosti	tahikardija
	Občasni	miokardni infarkt ¹⁾ , aritmija, kongestivno srčno popuščanje

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	Redki	zastoj srca
Žilne bolezni	Pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	Občasni	aortna anevrizma, žilna arterijska okluzija, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	Pogosti	astma, dispneja, kašelj.
	Občasni	pljučna embolija ¹⁾ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, pleuralni izliv ¹⁾
	Redki	pljučna fibroza ¹⁾
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzea in bruhanje
	Pogosti	krvavitev v prebavilih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, Sjögrenov sindrom
	Občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	Redki	perforacija črevesja ¹⁾
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	Zelo pogosti	zvečanje vrednosti jetrnih encimov
	Občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvečanje vrednosti bilirubina
	Redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , avtoimunski hepatitis ¹⁾
	Neznana pogostnost	odpoved jeter ¹⁾
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	Pogosti	poslabšanje ali nov pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psoriarzo ¹⁾), urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, hiperhidroza, alopecija ¹⁾ , pruritus
	Občasni	nočno znojenje, brazgotinjenje
	Redki	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ , lihenoidna kožna reakcija ¹⁾
	Neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹⁾

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	Pogosti	mišični krči (vključno s zvečanjem vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi)
	Občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	Redki	lupusu podoben sindrom ¹⁾
Bolezni sečil	Pogosti	okvara ledvic, hematurija
	Občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	Zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	Pogosti	bolečina v prsih, edem, pireksija ¹⁾
	Občasni	vnetje
Preiskave*	Pogosti	koagulacije in motnje krvavitve (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), pozitiven test avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvoverižni DNA), zvečanje vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi
	Neznana pogostnost	povečana telesna masa ²⁾
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	slabše celjenje

* Dodatne informacije lahko najdete drugje v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

** vključno z odprtimi podaljšanimi študijami

¹⁾ vključno s podatki iz spontanega poročanja

²⁾ Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravljenja ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil bolnikov s uveitisom, ki so se zdravili z adalimumabom vsak drug teden, je bil skladen z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih so se pri 12,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, pojavile reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali otekanje), v primerjavi s 7,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na mestu injiciranja uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V ključnih kontroliranih preskušanjih pri odraslih in otrocih je bil delež okužb pri bolnikih, zdravljenih z

adalimumabom, 1,51 na bolnikov-let, in 1,46 na bolnikov-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bila incidenca resnih okužb 0,04 na bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in aktivno kontrolo, pa 0,03 na bolnikov-let.

V kontroliranih in odprtih študijah z adalimumabom pri odraslih in otrocih so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidoza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po uvedbi zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanjem zdravila adalimumabom zdravljeni izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Malignomov prav tako niso opazili pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psorizao v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanjem adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih ključnih preskušanj adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psorizao, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca, pri drugih pa 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, zdravljenimi z adalimumabom, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med bolniki v kontrolni skupini. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Pri kombiniranju nadzorovanih delov teh preskušanj in potekajočih ter končanih odprtih nadaljevalnih študij z mediano trajanja približno 3,3 let, ki je vključevala približno 6.427 bolnikov in več kot 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov, razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov, približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja, limfomov pa približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih na več časovnih točkah testirali vzorce avtoprotiteles v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protiteles proti jedrnim antigenom po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli ob izhodišču negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupus nefritis ali simptomi osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN (Upper Limits of Normal – zgornja meja normalne vrednosti) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN se niso pojavila v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so 4 sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom 3. faze pri bolnikih s psoriazo v plakih, ki so imeli kontrolno obdobje od 12 do 24 tednov, so se povišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavila pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo s plaki ni bilo nobenih zvišanj ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenosti 166,5 dneva pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 105,0 dneva pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

Pri vseh indikacijah v kliničnih preskušanjih so bili bolniki z zvišano ALT asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnjim zdravljenjem. Vendar pa so v obdobju trženja poročali tudi o jetrni odpovedi in o manj hudih jetrnih boleznih, ki lahko pri bolnikih, ki prejemajo adalimumab, vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri kombinaciji adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina

opazili večjo incidenco malignih bolezni in resnih neželenih dogodkov, povezanih z okužbo, kot pri uporabi samo adalimumaba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi preskušnji niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal več intravenskih odmerkov po 10 mg/kg, kar je približno 15-kratni priporočeni odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α).Oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Yuflyma je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, tako da blokira njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab prav tako modulira biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1–0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja

(C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (ESR)) ter serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi raven matriksnih metaloproteinaz v serumu (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so se hematološki znaki kroničnega vnetja običajno izboljšali.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem izražanja TNF α . Endoskopske študije na črevesni sluznici so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro

nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjenih 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba s subkutanim injiciranjem vsak drugi teden, s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih antirevmatskih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritidom, starih ≥ 18 let. Bolniki lahko pred tem še niso prejeli imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil ali pa so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata, in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost kombiniranega zdravljenja z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapijo z metotreksatom za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumab vsak drugi teden.

Primarni opazovani dogodek v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarni opazovani dogodek v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarni opazovani dogodek študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bil dodatni primarni opazovani dogodek po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarni opazovani dogodek tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 7.

Preglednica 7. Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	Ni na voljo	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih ter študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so bolniki, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 8).

Preglednica 8.
Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V
Odstotek bolnikov

Odziv	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	Vrednost p ^a	Vrednost p ^b	Vrednost p ^c
-------	----------------	-----------------------	---------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

ACR 20						
52. teden	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. teden	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. teden	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. teden	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. teden	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. teden	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; 102 bolnika (60,0 %) pa sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene (TSS – Total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 9) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 9. **Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III**

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95-% interval zaupanja ^b)	Vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Seštevek JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 10).

Preglednica 10.
Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	Metotreksat n = 257 (95-% interval zaupanja)	Adalimumab n = 274 (95-% interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95-% interval zaupanja)	Vrednost p ^a	Vrednost p ^b	Vrednost p ^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določen primarni opazovani dogodek po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z

vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (Short Form Health Survey) za vse odmerke/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (Physical Component Summary) in statistično značilnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje tudi ohranjalo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Psoriza v plakih pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psorize (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psorizi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psorizo v plakih s sočasno psorizo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psorizi III).

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začeni en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv \geq PASI 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – Physician's Global Assessment) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psorizi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začeni en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv \geq PASI 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psorize 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psorizi I in II je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so od izhodišča do

16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 11 in 12).

Preglednica 11
Študija pri psoriazii I (REVEAL) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 12
Študija pri psoriazii II (CHAMPION) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab v primerjavi s placebom
^b $p < 0,001$ adalimumab v primerjavi z metotreksatom
^c $p < 0,01$, adalimumab v primerjavi s placebom
^d $p < 0,05$ adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazii I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5% bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psorize I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 %, delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" pa 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psorize sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psorize (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Pri nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 2. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerok povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 13). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 13
Študija pri psoriazi IV Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Opazovani dogodek	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in \geq izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-1,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Crohnova bolezen pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI \geq 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 14.

Preglednica 14
Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p se nanašajo na parne primerjave deležev med *adalimumabom* in placebom.

*p < 0,001

**p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagonistov TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 15. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejetje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 15
Vzdrževanje klinične remisije in odziva odstotek bolnikov

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden
26. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*

Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebo

**p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebo

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I ter 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebo; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebo pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Uveitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 16). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 1).

Preglednica 16
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza zdravljenja	N	Neuspeh N (%)	Mediana časa do neuspeha (meseči)	RT ^a	95-% IZ za RT ^a	Vrednost p ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

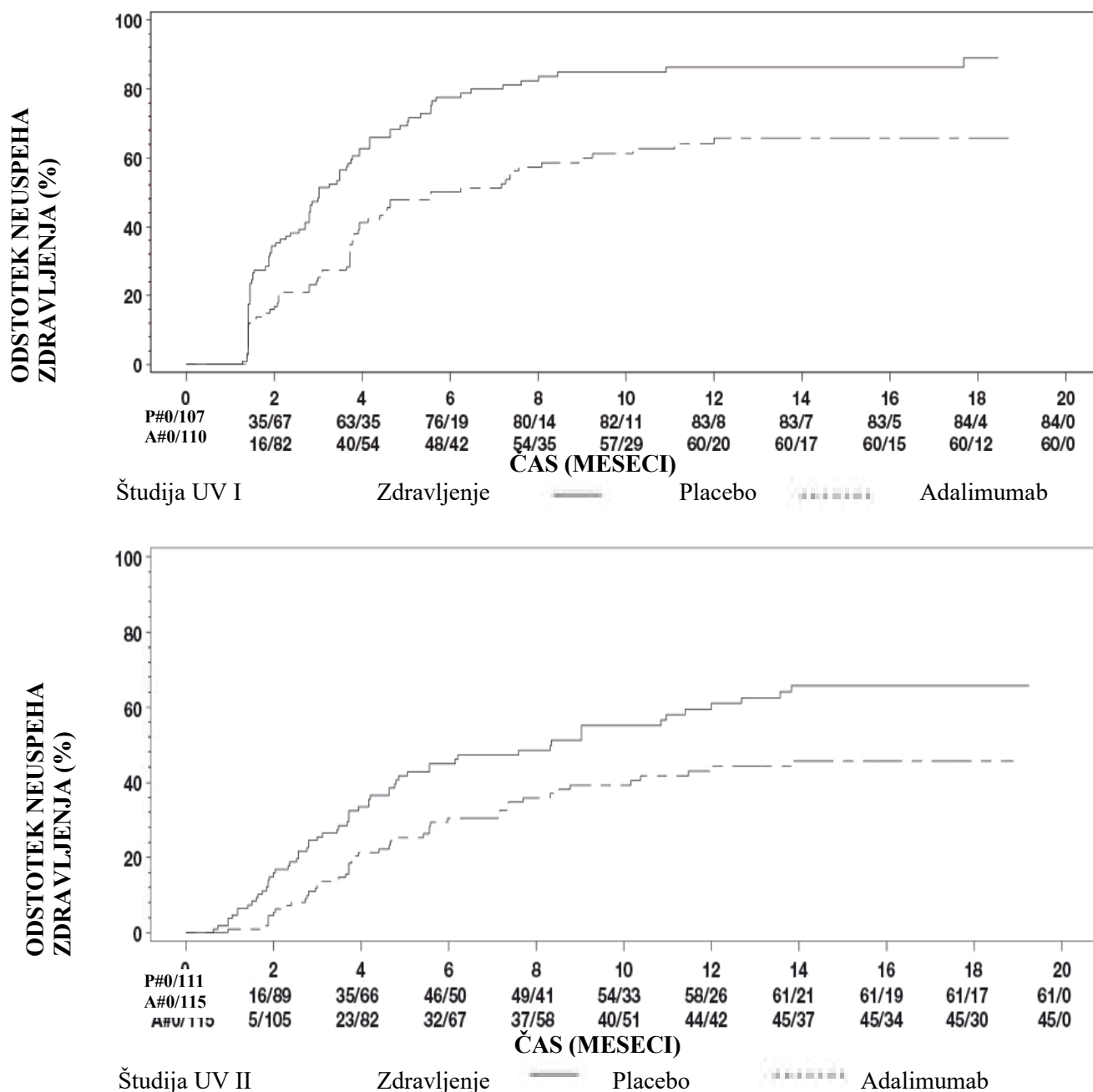
Opomba: neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

^a RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

^b 2-stranska vrednost *p* testa log-rank.

^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrežnice ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78-tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem

jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov, 8 % pa zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravi, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljeni z metotreksatom in zdravljeni brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m² (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 17 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 17

Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerki
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	20, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno

slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezní vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m² (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezní so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za $\geq 30\%$ v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za $> 30\%$. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezní so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 18
Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Zagon bolezní na koncu 32-tedenskega obdobja ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediana časa do zagona bolezní	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

^a Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m² telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) do 24. tedna (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Skupno je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so prejeli adalimumab in so ostali v študiji. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psorizo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psorize (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16 tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 19
Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg vsak drugi teden N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat
^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX
^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpušteni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so prejeli odprto indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na svojo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na svojo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 20.

Preglednica 20. Vzdrževalni režim

Masa bolnika	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 21. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 22.

Preglednica 21			
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih			
PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* Vrednost p za primerjavo standardnega in majhnega odmerka.

Preglednica 22.			
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih:			
Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p¹

Prenehanje s kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	N = 60	N = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	N = 15	N = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ Vrednost p za primerjavo standardnega in majhnega odmerka.

² Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva.

³ Definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku.

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

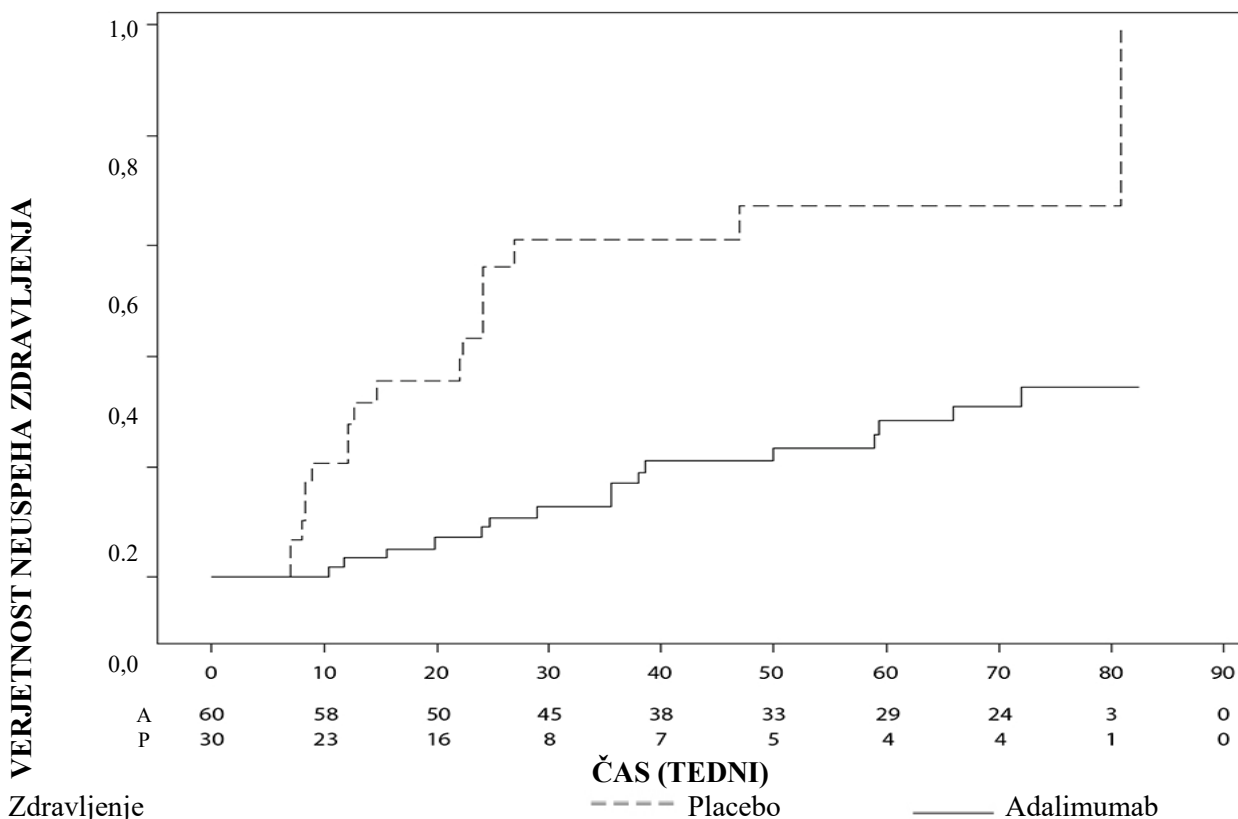
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bila poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 2, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95-% IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Zdravljenje

Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po uporabi 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m², je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psorizao v plakih, je bila povprečna (± SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj

od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1 : 1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (\pm SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na svoji randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (\pm SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, tedensko).

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 $\mu\text{g/ml}$ (95-% IZ: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95-% IZ 0,4–47,6 in 1,9–10,5).

Odrasli

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 $\mu\text{g/ml}$ (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 $\mu\text{g/ml}$ (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja

5 µg/ml med monoterapijo z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protiteleso z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina
natrijev acetat trihidrat
glicin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezno napolnjena injekcijska brizga zdravila Yuflyma se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 °C za obdobje do 31 dni. Napolnjena injekcijska brizga morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 31 dneh, ju je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma) in iglo s ščitnikom za iglo (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,2 ml sterilne raztopine), z 2 alkoholnima zložencema.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/20/1513/017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. februarja 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republika Koreja

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemčija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemčija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu

EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Yuflyma na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa. Izobraževalni program je sestavljen iz opozorilne kartice za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih mora bolnik poznati pred zdravljenjem z zdravilom Yuflyma in med njim. Namen opozorilne kartice je poudariti tveganja za resne okužbe, tuberkulozo (TB), malignome, demielinizacijske bolezni (vključno z multiplo sklerozo [MS], Guillain-Barréjevim sindromom [GBS] in optičnim nevritisom [ON]) ter bolezen BCG po cepljenju z živim cepivom BCG pri dojenčkih, izpostavljenih zdravilu Yuflyma *in utero*.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri bo tržil zdravilo Yuflyma, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali in vsi bolniki, ki bodo predvidoma uporabljali adalimumab, prejeli naslednje izobraževalno gradivo oziroma imajo dostop do njega:

Opozorilna kartica za bolnika (odrasli in pediatrični bolniki), ki vsebuje naslednje ključne elemente:

- zdravljenje z zdravilom Yuflyma lahko poveča tveganje za okužbe, vključno s tuberkulozo, tveganje za raka in
- težave z živčevjem;
- znake ali simptome teh varnostnih tveganj in kdaj poiskati pomoč zdravstvenega delavca;
- pomembnost tega, da se bolnik ne cepi z živimi cepivi in obveščanje zdravstvenega delavca o nosečnosti bolnice, ki se zdravi;
- navodila za beleženje tržnega imena in številke serije zdravila, da se zagotovi sledljivost;
- kontaktne podatke zdravnika, ki je adalimumab predpisal.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

2 alkoholna zloženca

2 napoljnjeni injekcijski brizgi

2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge

4 alkoholni zloženci

6 napoljenih injekcijskih brizg

6 alkoholnih zložencev

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo

2 alkoholna zloženca

2 napoljnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo

2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge s ščitnikom za iglo

4 alkoholni zloženci

6 napoljenih injekcijskih brizg s ščitnikom za iglo

6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za podrobnosti o drugačnem shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1513/001 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/20/1513/002 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/20/1513/003 4 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/20/1513/004 6 napoljenih injekcijskih brizg
EU/1/20/1513/005 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo
EU/1/20/1513/006 2 napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo
EU/1/20/1513/007 4 napolnjene injekcijske brizge s ščitnikom za iglo
EU/1/20/1513/008 6 napoljenih injekcijskih brizg s ščitnikom za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yuflyma 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Yuflyma 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,4-mililitrski napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbit 80, voda za injicije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki
4 alkoholni zloženci

6 napoljenih injekcijskih peresnikov
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o drugačnem shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjena injekcijska peresnika shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1513/009 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/20/1513/010 2 napolnjena injekcijska peresnika

EU/1/20/1513/011 4 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/20/1513/012 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yuflyma 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Yuflyma 40 mg injekcija
adalimumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

2 alkoholna zloženca

1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo

2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za podrobnosti o drugačnem shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1513/013 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/20/1513/014 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Yuflyma 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Yuflyma 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8-mililitrski napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbit 80, voda za injicije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

3 napolnjeni injekcijski peresniki

4 alkoholni zloženci

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Za podrobnosti o drugačnem shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1513/015 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/20/1513/016 3 napoljnjeni injekcijski peresniki

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yuflyma 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Yuflyma 80 mg injekcija
adalimumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,2-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbit 80, voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
2 napolnjeni injekcijski brizgi

2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za podrobnosti o drugačnem shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1513/017

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yuflyma 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
OZNAKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Yuflyma 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Prejeli boste **opozorilno kartico za bolnika**, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma. **Opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma
3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yuflyma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo

Yuflyma vsebuje učinkovino adalimumab, zdravilo, ki deluje na imunski sistem (zaščito) vašega telesa.

Zdravilo Yuflyma je namenjeno zdravljenju naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis,
- poliartrikularni juvenilni idiopatični artritis,
- artritis, povezan z entezitisom,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriaza) v plakih,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis,
- neinfekcijski uveitis.

Učinkovina v zdravilu Yuflyma, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Yuflyma zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Zdravilo Yuflyma je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Yuflyma lahko upočasni poškodbe sklepov, ki jih povzroča vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibajo.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite pripnejo na kost.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje hudega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki je po navadi povezana s psoriazom.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Yuflyma lahko upočasni poškodbe sklepov, ki jih povzroča bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibajo. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Luskavica (psoriza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krstave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude kronične luskavice v plakih pri odraslih in
- hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in zdravljenje s svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličje) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Yuflyma lahko zmanjša število vozličjev in ognojkov, ki jih povzroča bolezen in bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se

premikajo po vidnem polju). Zdravilo Yuflyma deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma

Ne uporabljajte zdravila Yuflyma:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"); Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje; Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Yuflyma ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Yuflyma posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če imate težave s pljuči, se to tveganje lahko poveča. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo,
 - okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive, zajedavci ali bakterije,
 - hude okužbe krvi (sepsa).

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite o simptomih, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Yuflyma.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste v preteklosti imeli ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Yuflyma. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma morate biti vi in zdravnik še posebej pozorni na znake okužbe.

Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Yuflyma.
 - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma preiskal in preveril, ali imate znake in simptome tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilno kartico za bolnika**.
 - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli zdravljenje za tuberkulozo.
 - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV.
 - Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Yuflyma lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa.
 - V redkih primerih, zlasti če jemljete druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je lahko ponovna aktivacija HBV smrtno nevarna.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Yuflyma. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Yuflyma.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Yuflyma. Če opazite simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog, otrplost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ne sme uporabljati.
 - Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
 - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja za svojo starost.
 - Če ste prejeli zdravilo Yuflyma med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Yuflyma, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Yuflyma, mora zdravnik natančno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate zdravilo Yuflyma.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrivate ali ste zelo blede, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Yuflyma ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
 - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Yuflyma, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če prejimate azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Yuflyma.
 - Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunska bolezen

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Yuflyma povzroči lupusu podoben sindrom. Če se pojavijo simptomi, kot so trdovratni nepojasneni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Cepljenje: če je mogoče, naj imajo otroci pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma opravljena vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Yuflyma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravila Yuflyma ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine, saj lahko povečajo tveganje za resne okužbe:

- anakinra,
- abatacept.

Zdravilo Yuflyma se lahko jemlje skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi antirevmatičnimi učinkovinami, ki spreminjajo potek bolezni (na primer sulfalazazin, hidroksiklorokin, leflunomid in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.
- Če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.
- Zdravilo Yuflyma se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to potrebno.
- Glede na študijo nosečnosti ni bilo povečanega tveganja za prirojene okvare, če je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Yuflyma, v primerjavi z materami z isto boleznijo, ki zdravila Yuflyma niso prejemale.
- Zdravilo Yuflyma se lahko uporablja med dojenjem.
- Če med nosečnostjo prejmete zdravilo Yuflyma, je lahko tveganje za okužbo pri vašem otroku večje.
- Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepivih glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yuflyma ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po jemanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo YUFLYMA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,4 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Yuflyma za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Yuflyma, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Yuflyma nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Yuflyma dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Yuflyma ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Yuflyma 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 2 let, s telesno maso 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 6 let, s telesno maso 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.

Luskavica (psoriza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek 40 mg, kateremu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg	Navedba ni smiselna.

	vsak drugi teden.	
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 150 kg do manj kot 30 kg	Prvi odmerek je 20 mg, kateremu sledi 20 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna.

Hidradenitis suppurativa

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po dveh dodatnih tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočamo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17. let s telesno maso 30 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli od starosti 6 let s telesno maso 40 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekcije v enem dnevu), čemur	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden

	sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	
--	--	--

Ulcerozni kolitis

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik vam poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 leta starosti, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let od 6 leta starosti, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Yuflyma. Zdravilo Yuflyma se lahko daje tudi samostojno.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Yuflyma se priporoča za uporabo v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni

2 let, s telesno maso vsaj 30 kg		odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden Zdravilo Yuflyma se priporoča za uporabo v kombinaciji z metotreksatom.
----------------------------------	--	--

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo Yuflyma se injicira pod kožo (s subkutano injekcijo).

Podrobna navodila o tem injiciranju zdravila Yuflyma so navedena v poglavju 7 „Navodila za uporabo“.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yuflyma, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Yuflyma pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yuflyma

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Yuflyma injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi uporabe zdravila Yuflyma povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.

Zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje stopal.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;

- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo boleznj krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani simptomi so lahko znaki spodaj navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili med uporabo zdravila Yuflyma.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- siljenje na bruhanje in bruhanje;
- izpuščaji;
- mišičnoskeletne bolečine.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe rodil;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesnih vek in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi (nabiranje krvi zunaj krvnih žil);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitev v prebavilih;

- dispepsija (prebavne motnje, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluxa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (npr. ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- mišični krči;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečina v prsnem košu;
- edem (otekanje);
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitev ali podplutbe;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši odpornosti proti bolezni);
- nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (bolezen živcev);
- možganska kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročajo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralni izliv (nenormalno kopičenje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu;
- težave s požiranjem;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščena jetra;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;

- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce preneha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- perforacija črevesja (luknja v črevesju);
- hepatitis;
- ponovna aktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza (otekanje obraza), ki je povezano z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redek rak, povezan z okužbo s človeškim virusom herpesa 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot vijolične lezije na koži.
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (pojavi se kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri uporabi zdravila Yuflyma, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Med njimi so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic;
- zvečanje vrednosti lipidov v krvi;
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti krvnih ploščic;
- zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi;
- nenormalne izmerjene vrednosti natrija v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalcija;
- nizke krvne vrednosti fosfata;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalija.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povišane vrednosti bilirubina (jetrne krvne preiskave).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti števila belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in krvnih ploščic,

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yuflyma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo s **ščitnikom za iglo** shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Druga možnost shranjevanja:

Če je treba (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Yuflyma s **ščitnikom za iglo** shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ do 31 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika za shranjevanje pri sobni temperaturi, jo morate **porabiti v 31 dneh ali zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste injekcijsko brizgo vzeli iz hladilnika in datum, po katerem jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yuflyma

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yuflyma napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo in vsebina pakiranja

Zdravilo Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,4 ml raztopine.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Pri pakiranju z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo sta priložena 2 alkoholna zloženca (1 nadomestni). Pri pakiranjih po 2, 4 in 6 napolnjenih injekcijskih brizg je vsaki napolnjeni injekcijski brizgi priložen 1 alkoholni zloženeč.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Pri pakiranju z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo s ščitnikom za iglo sta priložena 2 alkoholna zloženca (1 nadomestni). Pri pakiranjih po 2, 4 in 6 napolnjenih injekcijskih brizg s ščitnikom za iglo je vsaki napolnjeni injekcijski brizgi priložen 1 alkoholni zloženeč.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Yuflyma je na voljo kot napolnjena injekcijska brizga in/ali napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemčija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemčija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tél.: +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

BIANEΞ 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

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

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +353 1 223 4026

Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

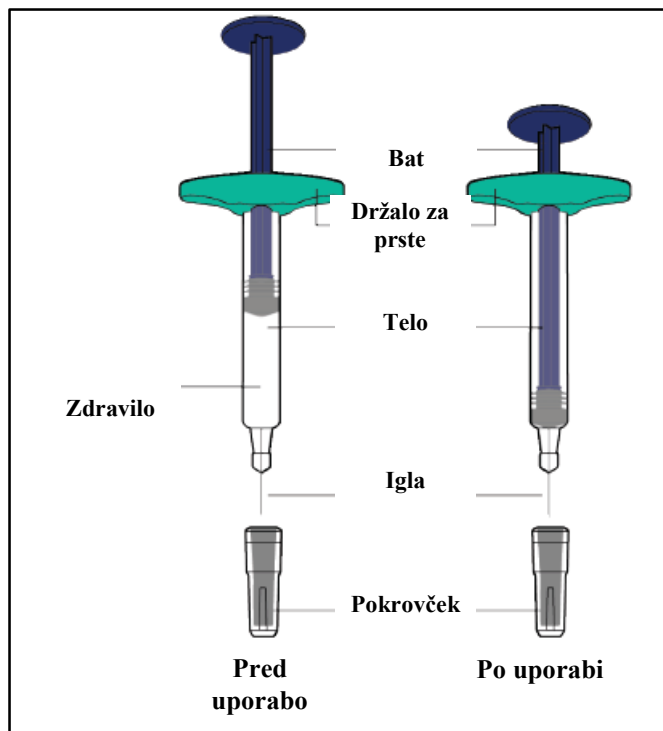
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

7. Navodila za uporabo

- Naslednja navodila opisujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Yuflyma z napolnjeno injekcijsko brizgo. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.
- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga



Slika A

Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če:

- je razpokana ali poškodovana
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.

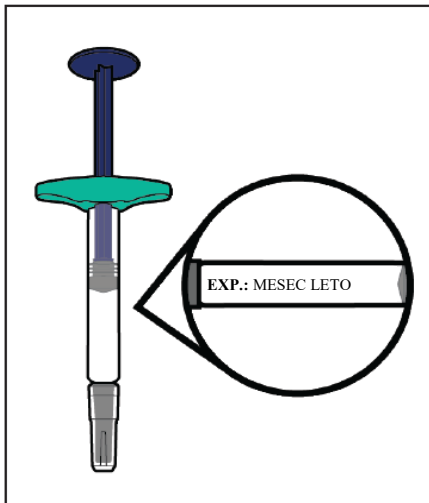
Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, ko jo vzamete iz škatle. Ne dotikajte se bata.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - Napolnjena injekcijska brizga
 - Alkoholni zloženeček

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



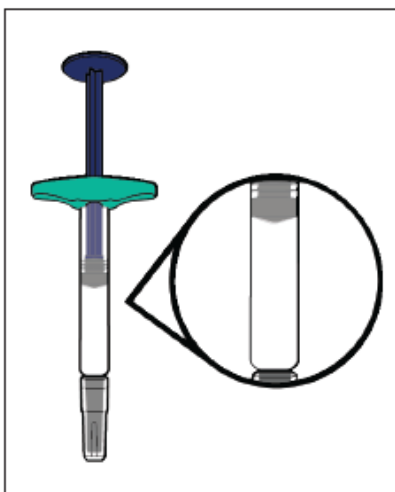
Slika B

2. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo.

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni počena ali poškodovana.
- c. Preverite rok uporabnosti na oznaki napolnjene injekcijske brizge.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno, če:

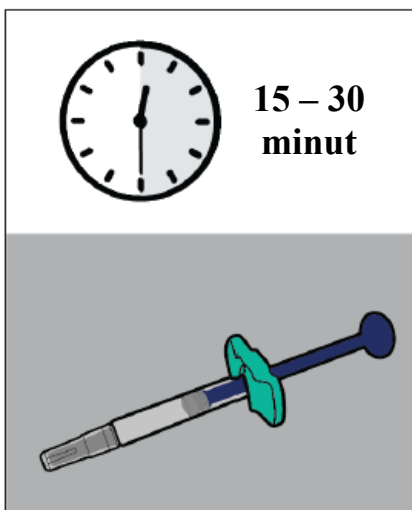
- je razpokana ali poškodovana
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

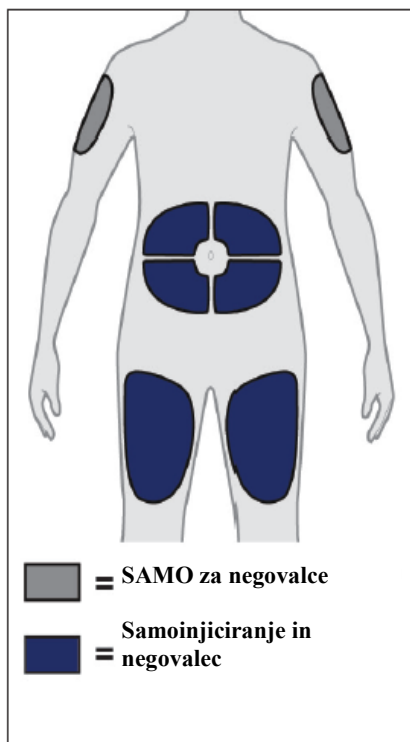
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do blede rjava in brez delcev.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjava), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.



Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut.

- a. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite na sobni temperaturi 15 do 30 minut, da se segreje.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** segrevati na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



5. Izberite mesto injiciranja

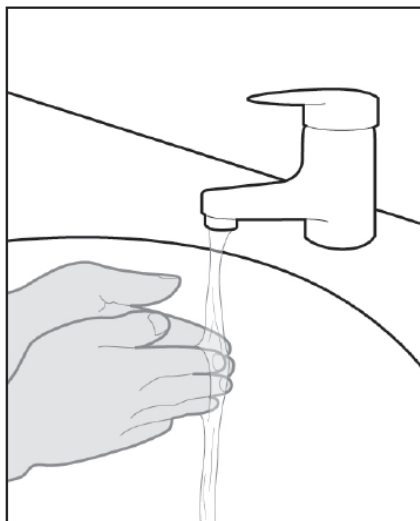
a. Injicirate lahko v:

- sprednjo stran stegen.
- trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).

- **Ne** injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali brazgotinasta.
- Če imate luskavico, **ne** injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.

b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.

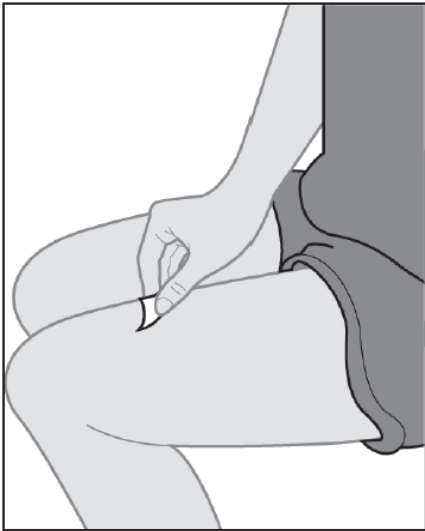
Slika E



6. Umijte si roke

- ### a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.

Slika F

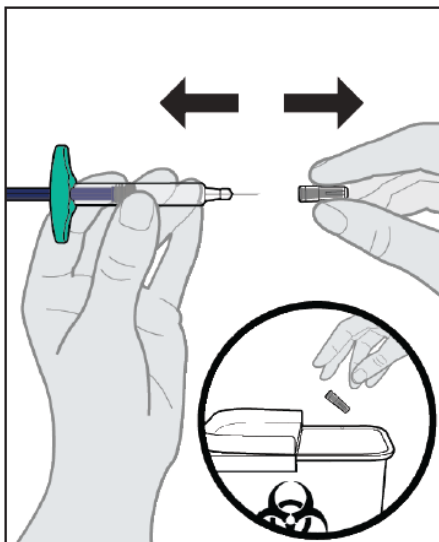


Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.
- b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.

- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno.

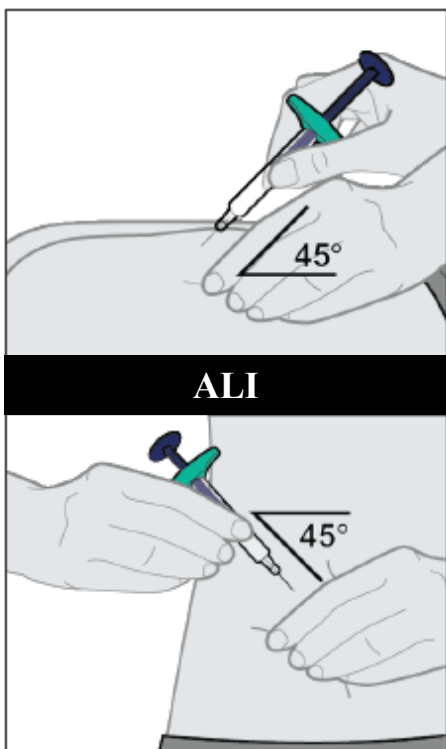


Slika H

8. Odstranite pokrovček

- a. Odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge z eno roko. Pokrovček z drugo roko nežno povlecite ravno navzdol.

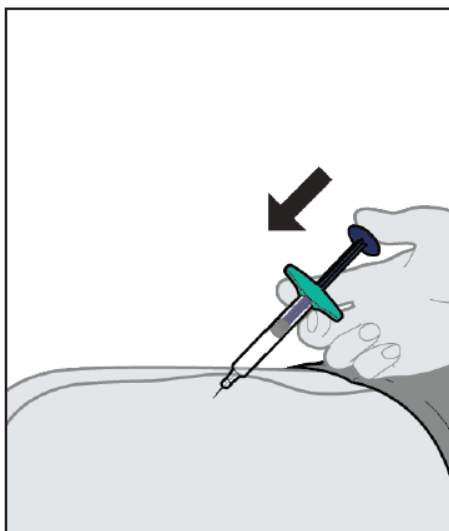
- **Ne** odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Igle se **ne** dotikajte. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.
- Na napolnjeno injekcijsko brizgo **ne** natikajte ponovno pokrovčka. Pokrovček takoj zavrzite v vsebnik za ostre predmete.
- Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.



Slika I

9. Napolnjeno injekcijsko brizgo vstavite v mesto injiciranja.

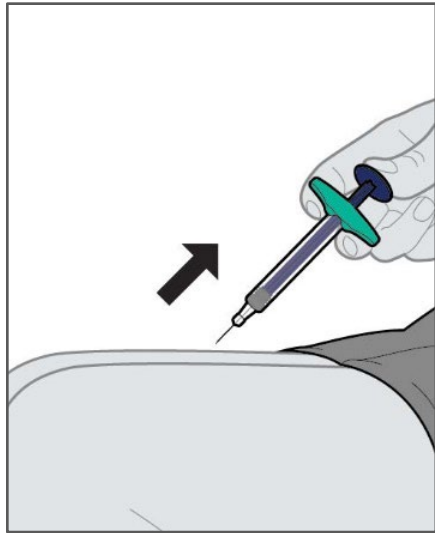
- a. Z eno roko nežno stisnite kožno gubo na mestu injiciranja.
- b. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo in vstavite iglo do konca v kožno gubo pod kotom 45° s hitrim, kratkim gibom.



Slika J

10. Dajte si injekcijo

- a. Ko iglo vstavite, spustite kožno gubo.
 - b. Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je brizga prazna.
- Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge.

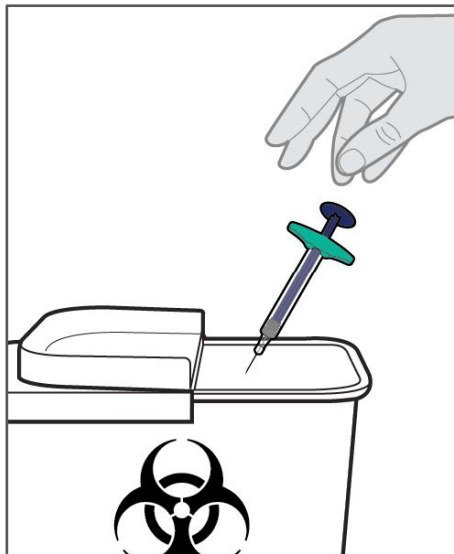


Slika K

11. Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja

- a. Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna, odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili.
- b. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali gazo in po potrebi namestite lepilni povoj. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno.
- Igle se **ne** dotikajte in pokrovčka ne nameščajte nazaj na iglo.
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.

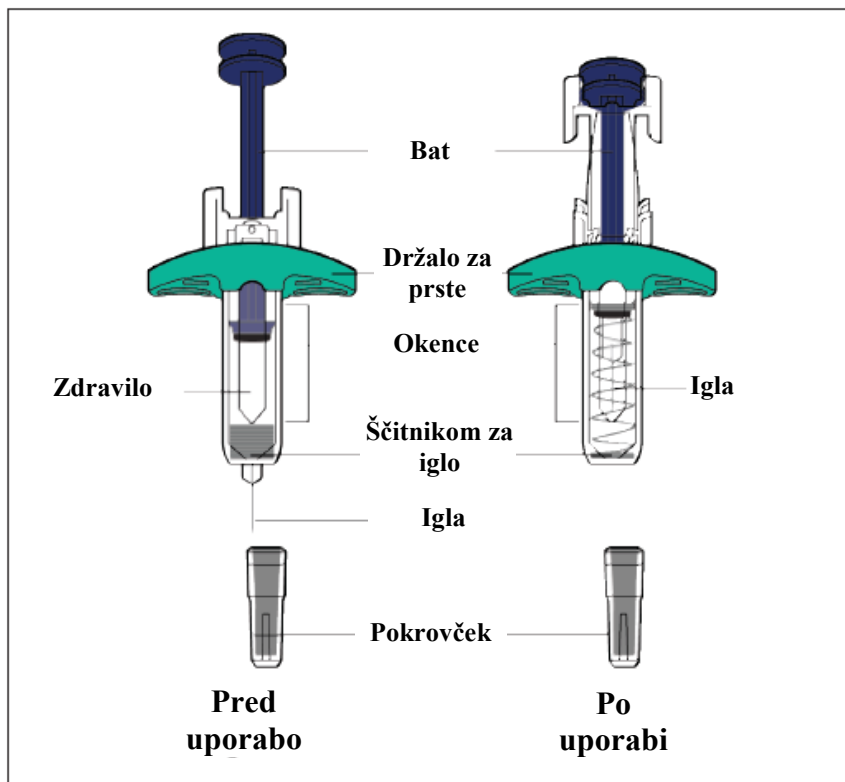


Slika L

12. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** zamašite znova.
 - a. Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite v posebno posodo za odlaganje ostrih predmetov po navodilih svojega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.
 - b. Alkoholno blazinico in embalažo lahko odložite med gospodinjske odpadke.
- Vedno imejte napolnjeno injekcijsko brizgo in posebno posodo za odlaganje ostrih predmetov izven dosega otrok.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo



Slika A

Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če:

- je razpokana ali poškodovana,
- je pretekel rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.

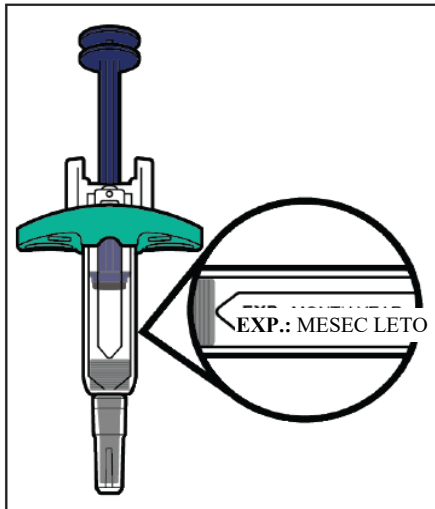
Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, ko jo vzamete iz škatle. Ne dotikajte se bata.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - Napolnjena injekcijska brizga
 - Alkoholni zloženeč

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



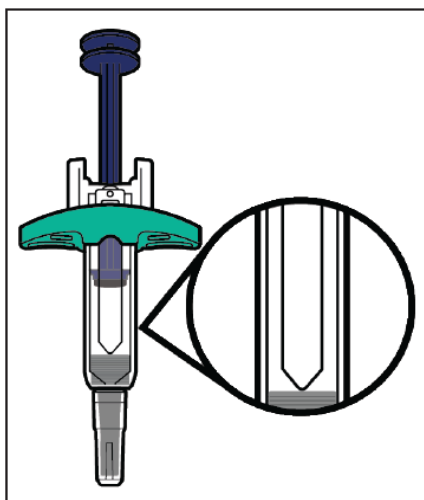
Slika B

2. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni razpokana ali poškodovana.
- c. Preverite rok uporabnosti na oznaki napolnjene injekcijske brizge.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno, če:

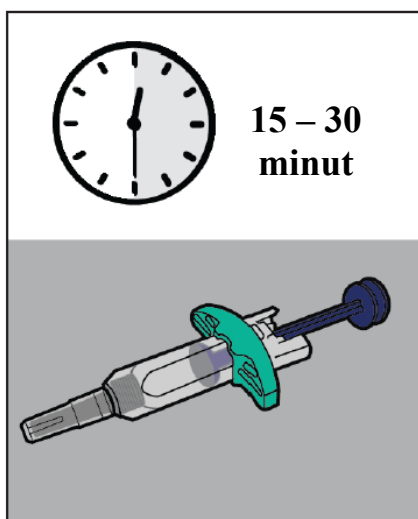
- je razpokana ali poškodovana,
- je pretekel rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

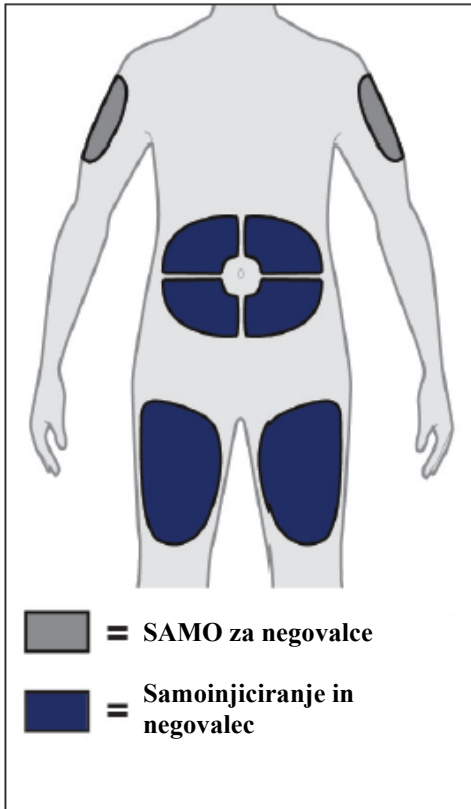
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do bledo rjava in brez delcev.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjava), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.



Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut.

- a. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite pri sobni temperaturi 15 do 30 minut, da se segreje.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** segrevati na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



Slika E

5. Izberite mesto injiciranja.

a. Injicirate lahko v:

- sprednjo stran stegen.
- trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).

- Ne injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali zabrazgotinjena.
- Če imate luskavico, **ne** injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.
- Ne injicirajte skozi oblačila.

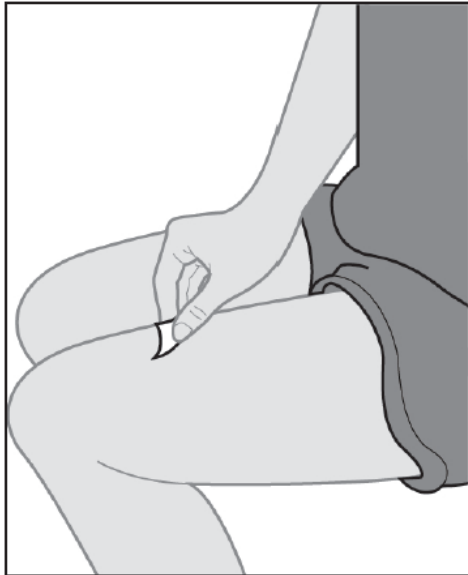
b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.



Figure F

6. Umijte si roke

- ### a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.

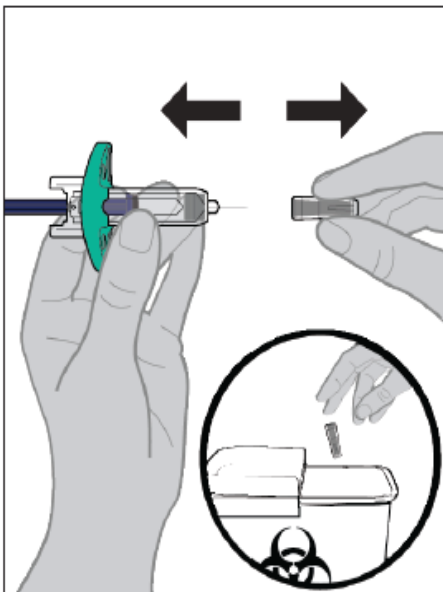


Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.
- b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.

- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno.



Slika H

• Odstranite pokrovček.

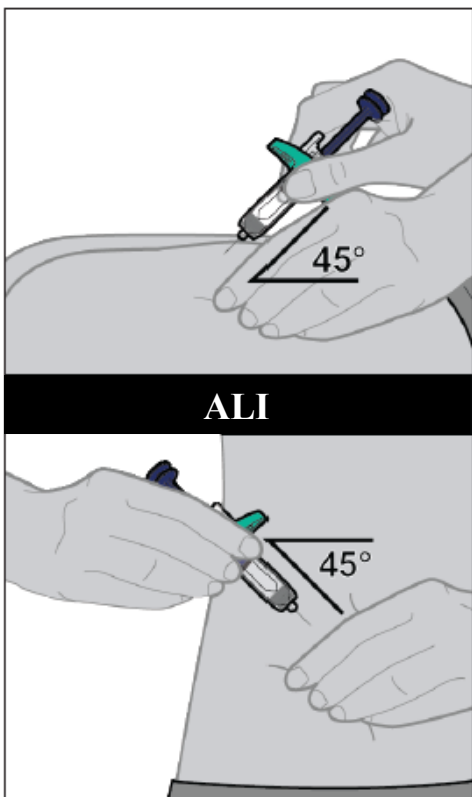
- a. Odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge z eno roko. Pokrovček z drugo roko nežno povlecite ravno navzdol.

- **Ne** odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

- Igle se **ne** dotikajte. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.

- Na napolnjeno injekcijsko brizgo **ne** natikajte ponovno pokrovčka. Pokrovček takoj zavržite v vsebnik za ostre predmete.

- Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.

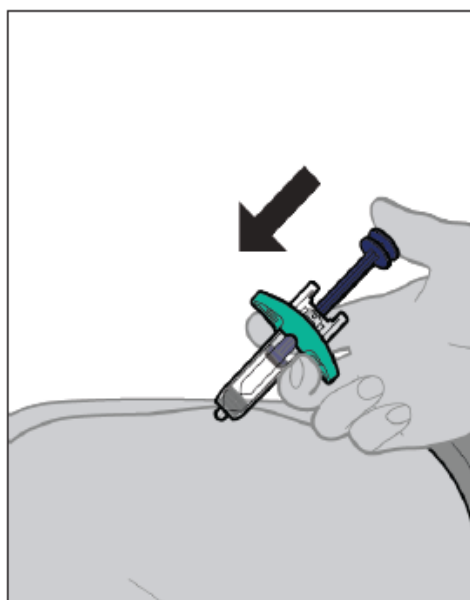


Slika I

8. Napolnjeno injekcijsko brizgo vstavite v mesto injiciranja.

a. Z eno roko nežno stisnite kožno gubo na mestu injiciranja.

b. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo in vstavite iglo do konca v kožno gubo pod kotom 45° s hitrim, kratkim gibom.



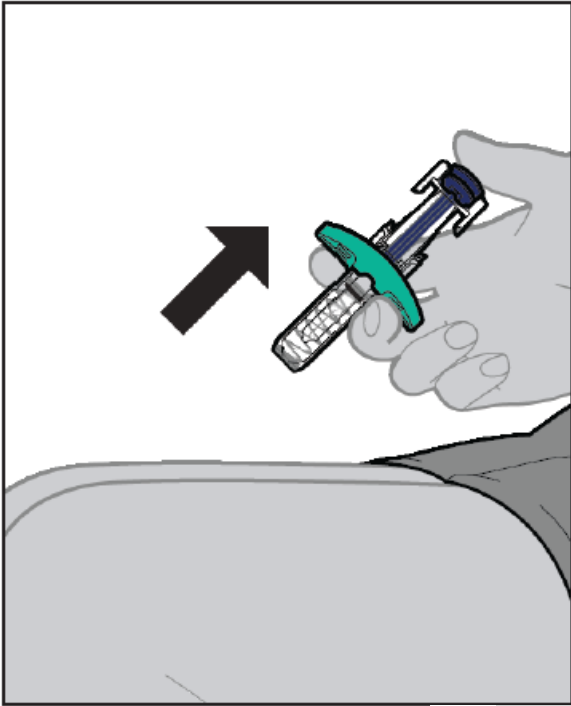
Slika J

9. Dajte si injekcijo

a. Ko iglo vstavite, spustite stisnjeno kožo.

b. Počasi potisnite bat do konca, dokler ne vbrizgate celotne tekočine in je injekcijska brizga prazna.

• Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge.



Slika K

10. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja.

- a. Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna, palec počasi dvignite z bata, dokler ni igla popolnoma prekrita s ščitnikom za iglo.
- b. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali z gazo na mesto vboda in nanesite lepilno obvezo, če je treba. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno.

- **Mesta injiciranja ne drgnite.**



Slika L

11. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite.

- a. Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite v posebni vsebnik za ostre predmete, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
 - b. Alkoholni zloženeč in ovojnino lahko odstranite v gospodinjske odpadke.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo in posebni vsebnik za ostre predmete vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.

Navodilo za uporabo

Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Prejeli boste **opozorilno kartico za bolnika**, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma. **Opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma
3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yuflyma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yuflyma vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (zaščito) vašega telesa.

Zdravilo Yuflyma je namenjeno zdravljenju naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis
- poliartrikularni juvenilni idiopatični artritis
- artritis, povezan z entezitisom
- ankilozirajoči spondilitis
- aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis
- psoriatični artritis
- luskavica (psoriza) v plakih,
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova bolezen
- ulcerozni kolitis
- neinfekcijski uveitis

Učinkovina v zdravilu Yuflyma, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih.

Z vezavo na TNF α zdravilo Yuflyma zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Zdravilo Yuflyma je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Yuflyma lahko upočasni poškodbe sklepov, ki jih povzroča vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibajo.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite pripnejo na kost.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje hudega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki je po navadi povezana s psoriazom.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Yuflyma lahko upočasni poškodbe sklepov, ki jih povzroča bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibajo. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Luskavica (psoriza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude kronične luskavice v plakih pri odraslih in
- hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in zdravljenje s svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličje) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Yuflyma lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča bolezen in bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude Crohnove bolezn pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezn pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Yuflyma deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma

Ne uporabljajte zdravila Yuflyma:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"); Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje; Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Yuflyma ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Yuflyma posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če imate težave s pljuči, se to tveganje lahko poveča. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo,
 - okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive, zajedavci ali bakterije,
 - hude okužbe krvi (sepsa).

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite o simptomih, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Yuflyma.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste v preteklosti imeli ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe če jemljete zdravilo Yuflyma. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma morate biti vi in zdravnik še posebej pozorni na znake okužbe. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Yuflyma.
 - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma preiskal in preveril, ali imate znake in simptome tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilno kartico za bolnika**.
 - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo.
 - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV
 - Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Yuflyma lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa.
 - V redkih primerih, zlasti če jemljete druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je lahko ponovna aktivacija HBV smrtno nevarna.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Yuflyma. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Yuflyma.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Yuflyma. Če opazite simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog, otrplost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ne sme uporabljati.
 - Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
 - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja za svojo starost.
 - Če ste prejeli zdravilo Yuflyma med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Yuflyma, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite

otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Yuflyma, mora zdravnik natančno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate zdravilo Yuflyma.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bleedi, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Yuflyma ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
 - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Yuflyma, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če prejimate azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Yuflyma.
 - Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunska bolezen

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Yuflyma povzroči lupusu podoben sindrom. Če se pojavijo simptomi, kot so trdovratni nepojasneni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Cepljenje: če je mogoče, naj imajo otroci pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma opravljena vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Yuflyma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravila Yuflyma ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine, saj lahko povečajo tveganje za resno okužbo:

- anakinra,
- abatacept.

Zdravilo Yuflyma se lahko jemlje skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi antirevmatičnimi učinkovinami, ki spreminjajo potek bolezni (na primer sulfalazazin, hidroklorokin, leflunomid in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.
- Če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.
- Zdravilo Yuflyma se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to potrebno.
- Glede na študijo nosečnosti ni bilo povečanega tveganja za prirojene okvare, če je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Yuflyma, v primerjavi z materami z isto boleznijo, ki zdravila Yuflyma niso prejemale.
- Zdravilo Yuflyma se lahko uporablja med dojenjem.
- Če med nosečnostjo prejemate zdravilo Yuflyma, je lahko tveganje za okužbo pri vašem otroku večje.
- Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepivih glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yuflyma ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po jemanju zdravila Yuflyma se lahko pojavi vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo YUFLYMA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,4 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Yuflyma za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Yuflyma, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Yuflyma nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Yuflyma dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Yuflyma ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Yuflyma 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 2 let, s telesno maso 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 6 let, s telesno maso 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.

Luskavica (psoriza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek 40 mg, kateremu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna.
Otroci in mladostniki, stari od	Prvi odmerek je 20 mg, kateremu	Navedba ni smiselna.

4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	sledi 20 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	
--	---	--

Hidradenitis suppurativa

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po dveh dodatnih tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočamo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12. do 17. let s telesno maso 30 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli od starosti 6 let s telesno maso 40 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekcije v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden

	vsak drugi teden.	
--	-------------------	--

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, se lahko še naprej uporabljajo z zdravilom Yuflyma. Zdravilo Yuflyma se lahko daje tudi samostojno.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Yuflyma se priporoča za uporabo v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, s telesno maso vsaj 30 kg	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se da en teden pred začetkom običajnega odmerka 40 mg vsak drugi

		teden. Zdravilo Yuflyma se priporoča za v kombinaciji z metotreksatom.
--	--	--

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo Yuflyma se injicira pod kožo (s subkutano injekcijo).

Podrobna navodila o tem injiciranju zdravila Yuflyma so navedena v poglavju 7 „Navodila za uporabo“.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yuflyma, kot bi smeli

Če si pomotoma injicirate zdravilo Yuflyma pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yuflyma

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Yuflyma injicirati takoj, ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi uporabe zdravila Yuflyma povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.

Zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje stopal

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omlinost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;

- znake in simptome, ki nakazujejo boleznj krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani simptomi so lahko znaki spodaj navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili med uporabo zdravila Yuflyma.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- siljenje na bruhanje in bruhanje;
- izpuščaji;
- mišičnoskeletne bolečine.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe rodil;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesnih vek in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (nabiranje krvi zunaj krvnih žil);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitev v prebavilih;
- dispepsija (prebavne motnje, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);

- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (npr. ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- mišični krči;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečina v prsnem košu;
- edem (otekanje);
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitev ali podplutbe;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši odpornosti proti boleznim);
- nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (bolezen živcev);
- možganska kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročajo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralni izliv (nenormalno kopičenje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu;
- težave s požiranjem;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščena jetra;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);

- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce preneha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- perforacija črevesja (luknja v črevesju);
- hepatitis;
- ponovna aktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaji);
- edem obraza (otekanje obraza), ki je povezano z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaji);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaji).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redek rak, povezan z okužbo s človeškim virusom herpesa 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot vijolične lezije na koži.
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (pojavi se kot kožni izpuščaji, ki spremlja šibkost mišic);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri uporabi zdravila Yuflyma, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Med njimi so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic;
- zvečanje vrednosti lipidov v krvi;
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti krvnih ploščic;
- zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi;

- nenormalne izmerjene vrednosti natrija v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalcija;
- nizke krvne vrednosti fosfata;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalija.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povišane vrednosti bilirubina (jetrne krvne preiskave).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti števila belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in krvnih ploščic,

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yuflyma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škattli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Druga možnost shranjevanja:

Če je treba (na primer kadar potujete), lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Yuflyma shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 31 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika za shranjevanje pri sobni temperaturi, ga morate **porabiti v 31 dneh ali zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste injekcijski peresnik vzeli iz hladilnika, in datum, po katerem ga morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yuflyma

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbata 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik in vsebina pakiranja

Zdravilo Yuflyma 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,4 ml raztopine.

Zdravilo Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik je sistem za injiciranje na podlagi igel za enkratno uporabo z avtomatiziranim delovanjem. Na vsaki strani injekcijskega peresnika je okence, skozi katerega lahko vidite raztopino zdravila Yuflyma v injekcijskem peresniku.

Zdravilo Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 in 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov. 1 napolnjenemu injekcijskemu peresniku sta priložena 2 alkoholna zloženca (1 nadomestni). Pri pakiranjih po 2, 4 in 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov je vsakemu napolnjenemu injekcijskemu peresniku priložen 1 alkoholni zloženeček.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Yuflyma je na voljo kot napolnjena injekcijska brizgai in/ali napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemčija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemčija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tél.: +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

BIANEΞ 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

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

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

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

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

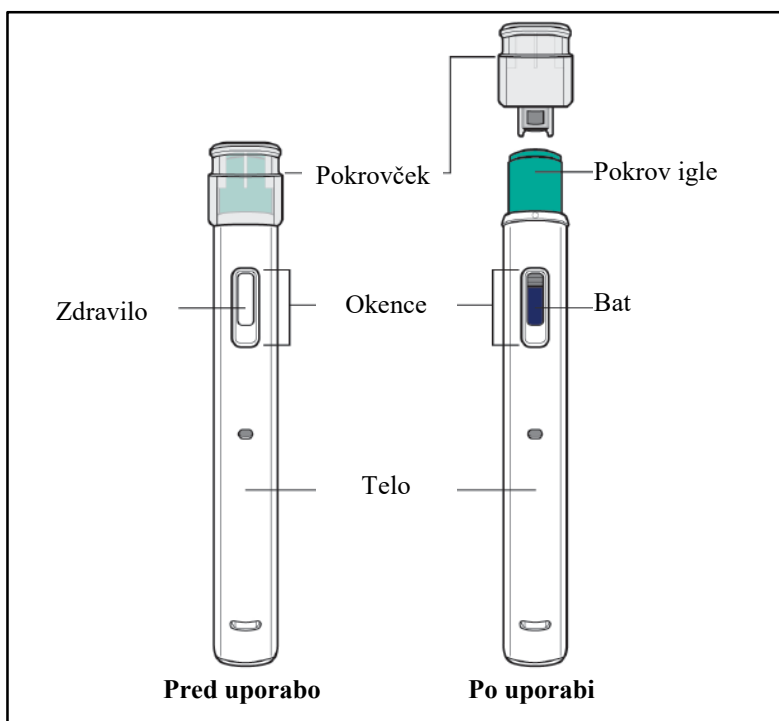
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

7. Navodila za uporabo

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Yuflyma z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.
- Vsak napolnjen injekcijski peresnik uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik



Slika A

Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabljajte ponovno, če:

- je razpokan ali poškodovan
- je pretekel rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.

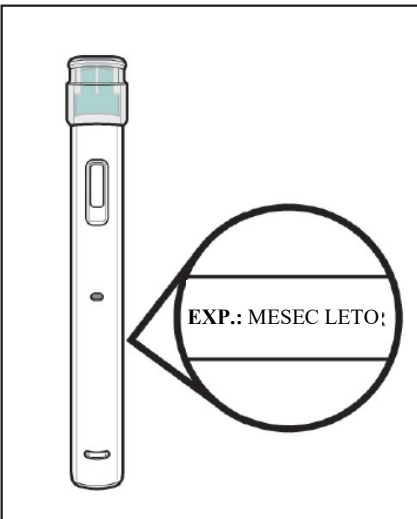
Ne odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjen injekcijski peresnik.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - napolnjen injekcijski peresnik
 - 1 alkoholni zloženeček

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



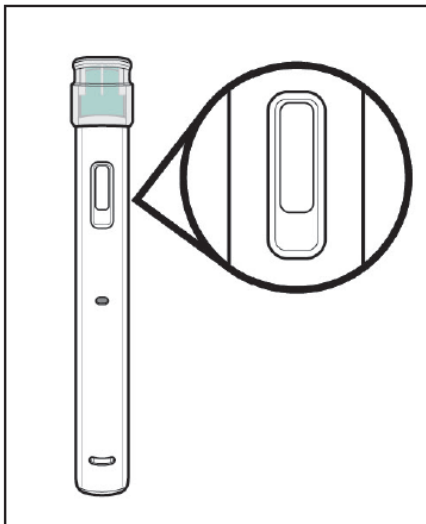
Slika B

2. Preglejte napolnjen injekcijski peresnik

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjen injekcijski peresnik in se prepričajte, da ni razpokan ali poškodovan.
- c. Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte ponovno, če:

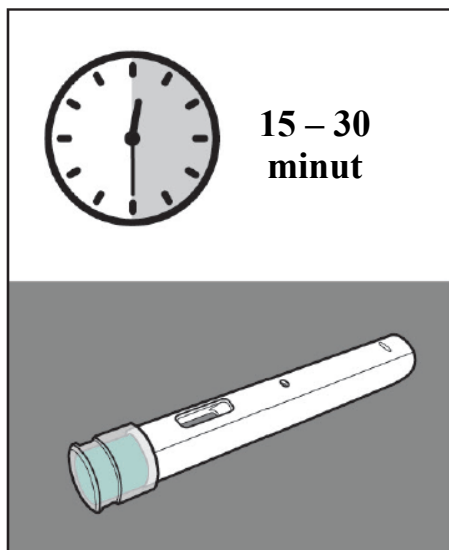
- je razpokan ali poškodovan
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

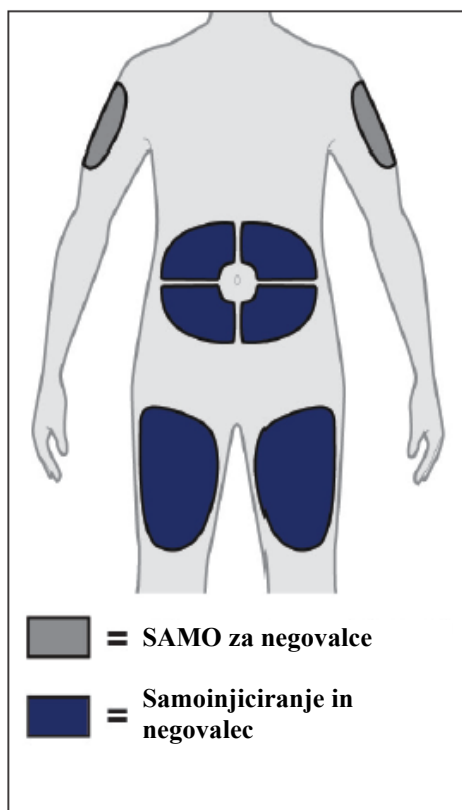
- a. Poglejte skozi okence in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do bledo rjava in brez delcev.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjava), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.



Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut

- a. Napolnjen injekcijski peresnik pustite pri sobni temperaturi od 15 do do 30 minut, da se segreje.
 - Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** smete segrevati na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



Slika E

5. Izberite mesto injiciranja.

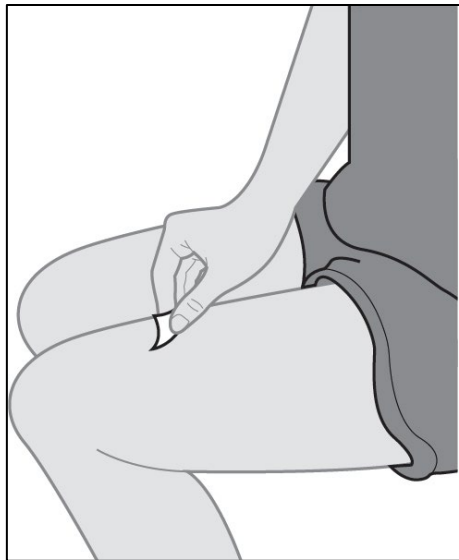
- a. Injicirate lahko v:
 - sprednjo stran stegen.
 - trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
 - zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).
 - **Ne** injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali brazgotinasta.
 - Če imate luskavico ne injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.
 - **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od mesta injiciranja, ki ste ga uporabili prejšnjič.



Slika F

6. Umijte si roke

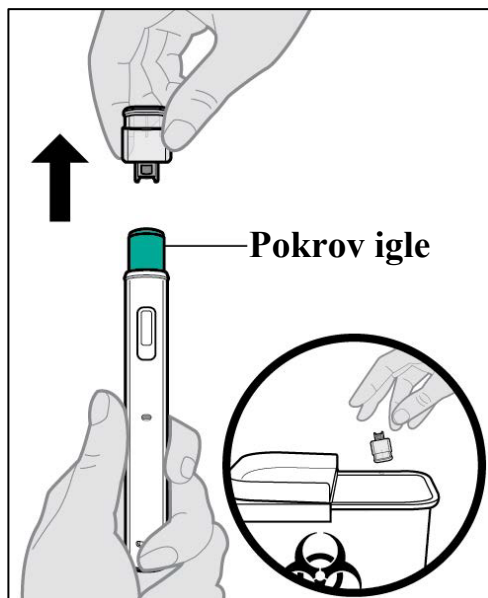
- a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.



Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

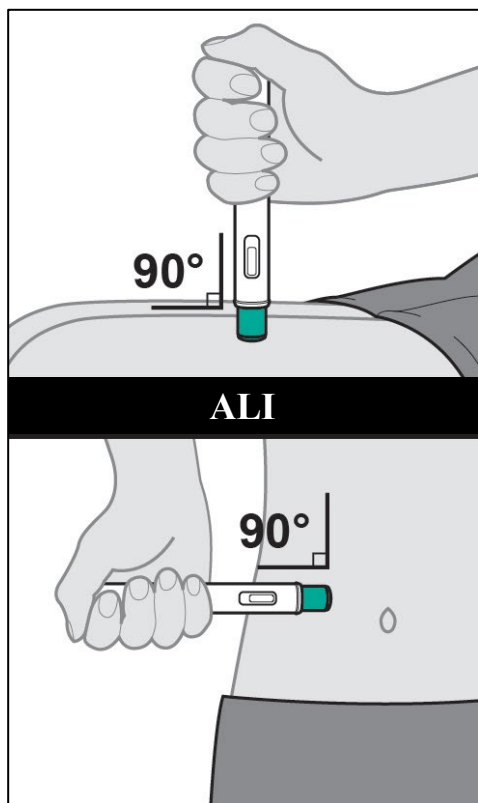
- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi
 - b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.
- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga **ne** dotikajte ponovno.



Slika H

8. Odstranite pokrovček

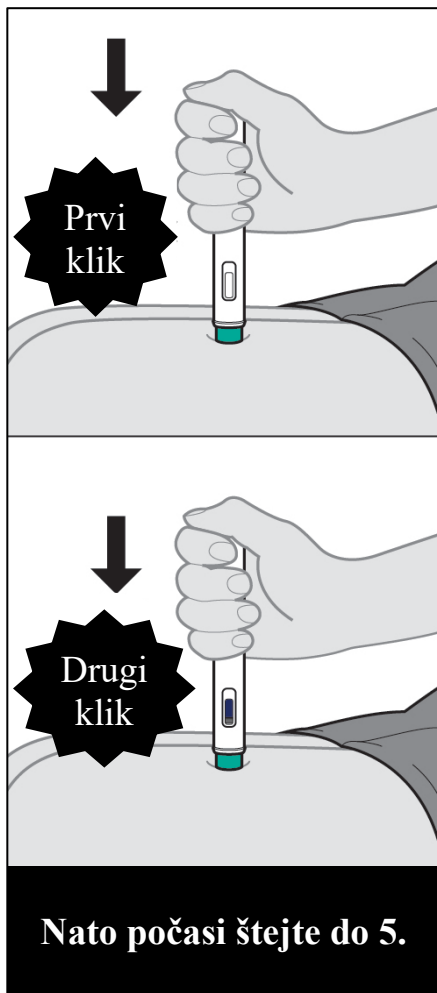
- a. Napolnjen injekcijski peresnik primite z eno roko za telo injektorja s pokrovčkom navzgor. Z drugo roko pokrovček nežno povlecite ravno navzdol.
- Ne odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
 - Ne dotikajte se igle ali pokrovčka igle. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.
 - Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik. Pokrovček takoj zavržite v vsebnik za ostre predmete.
 - Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.



Slika I

9. Napolnjen injekcijski peresnik položite na mesto injiciranja.

- a. Napolnjen injekcijski peresnik držite tako, da boste lahko videli okence.
- b. Pred uporabo brez stiskanja ali raztegovanja kože napolnjen injekcijski peresnik položite na mesto injiciranja pod kotom 90 stopinj.

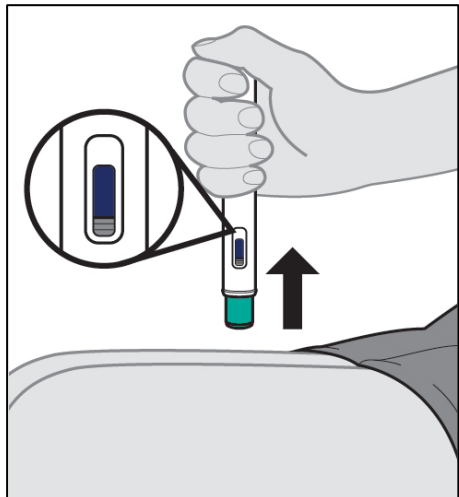


Slika J

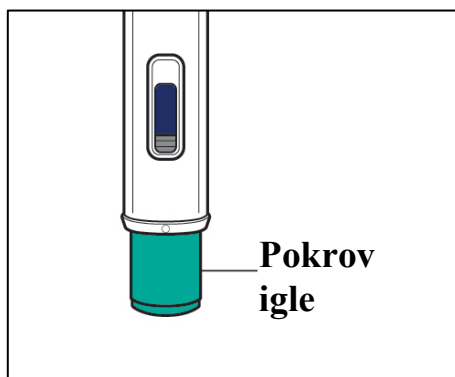
10. Dajte si injekcijo

- a. Napolnjen injekcijski peresnik **močno** pritisnite ob kožo. Ko se začne injiciranje, boste zaslišali prvi glasen "klik" in modri bat bo začel polniti okence.
- b. Napolnjen injekcijski peresnik čvrsto pritiskajte ob kožo in slišali boste drugi glasen „klik“.
- c. Ko zaslišite drugi glasen klik, nadaljujte s pritiskanjem napolnjenega injekcijskega peresnika čvrsto ob kožo in počasi štejte do 5, da se prepričate, da ste injicirali celoten odmerek.

- Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika K



Slika L

11. Napolnjen injekcijski peresnik odstranite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja

- a. Poglejte napolnjen injekcijski peresnik in se prepričajte, da je modri bat s sivim vrhom do konca napolnilno okno.
- b. Napolnjen injekcijski peresnik odstranite iz kože.

- Ko napolnjen injekcijski peresnik odstranite iz mesta injiciranja, se igla samodejno prekrije. Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na peresnik.

- Če se okence še ni obarvalo popolnoma modro ali se zdravilo še vedno injicira, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Takoj pokličite zdravstvenega delavca.

- c. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali gazo na mesto vboda in nanesite lepilno obvezo, če je treba. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

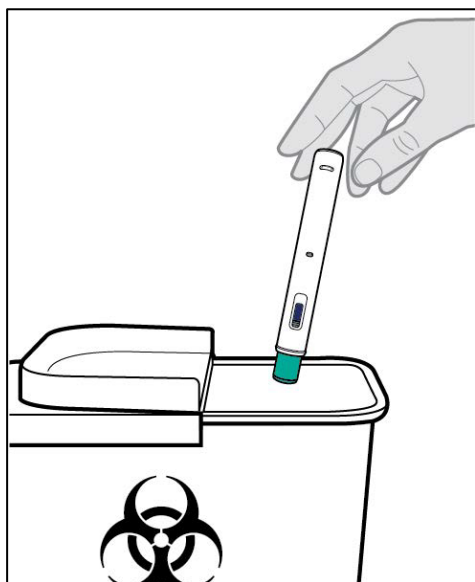
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte ponovno..
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Pokrov
igle

12. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite.

- a. Uporabljeni injekcijski peresnik zavržite v poseben vsebnik za ostre odpadke, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- b. Alkoholni zloženelec in pakiranje lahko odstranite v gospodinjske odpadke.

- Napolnjeni injekcijski peresnik in posebni vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.



Slika M

Navodilo za uporabo

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Prejeli boste **opozorilno kartico za bolnika**, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma. **Opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma
3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yuflyma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo

Yuflyma vsebuje učinkovino adalimumab, zdravilo, ki deluje na imunski sistem (zaščito) vašega telesa.

Zdravilo Yuflyma je namenjeno zdravljenju naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis,
- luskavica (psoriaza) v plakih,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis,
- neinfekcijski uveitis.

Učinkovina v zdravilu Yuflyma, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Yuflyma zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih.

Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Zdravilo Yuflyma je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Yuflyma lahko upočasni poškodbe sklepov, ki jih povzroča vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibajo.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Luskavica (psoriza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmerne do hude kronične luskavice v plakih pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Yuflyma lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča bolezen in bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Yuflyma deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma

Ne uporabljajte zdravila Yuflyma:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"); Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje; Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaji, zdravila Yuflyma ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Yuflyma posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če imate težave s pljuči, se to tveganje lahko poveča. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo,
 - okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive, zajedavci ali bakterije,
 - hude okužbe krvi (sepsa).

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite o simptomih, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Yuflyma.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste v preteklosti imeli ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Yuflyma. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma morate biti vi in zdravnik še posebej pozorni na znake okužbe. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Yuflyma.
 - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma preiskal in preveril, ali imate znake in simptome tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilno kartico za bolnika**.
 - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli zdravljenje za tuberkulozo.
 - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV.
 - Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Yuflyma lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa.
 - V redkih primerih, zlasti če jemljete druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je lahko ponovna aktivacija HBV smrtno nevarna.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Yuflyma. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Yuflyma.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Yuflyma. Če opazite simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog, otrplost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ne sme uporabljati.

- Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja za svojo starost.
- Če ste prejeli zdravilo Yuflyma med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Yuflyma, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Yuflyma, mora zdravnik natančno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate zdravilo Yuflyma.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrivate ali ste zelo blede, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Yuflyma ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
 - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritismom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Yuflyma, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če prejimate azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Yuflyma.
 - Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunska bolezen

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Yuflyma povzroči lupusu podoben sindrom. Če se pojavijo simptomi, kot so trdovratni nepojasnjeni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Cepljenje: če je mogoče, naj imajo otroci pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma opravljena vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Yuflyma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravila Yuflyma ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine, saj lahko povečajo tveganje za resne okužbe:

- anakinra,
- abatacept.

Zdravilo Yuflyma se lahko jemlje skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi antirevmatičnimi učinkovinami, ki spreminjajo potek bolezni (na primer sulfalasazin, hidrosiklorokin, leflunomid in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.
- Če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.
- Zdravilo Yuflyma se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to potrebno.
- Glede na študijo nosečnosti ni bilo povečanega tveganja za prirojene okvare, če je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Yuflyma, v primerjavi z materami z isto boleznijo, ki zdravila Yuflyma niso prejemale.
- Zdravilo Yuflyma se lahko uporablja med dojenjem.
- Če med nosečnostjo prejemate zdravilo Yuflyma, je lahko tveganje za okužbo pri vašem otroku večje.
- Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepivih glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yuflyma ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po jemanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo YUFLYMA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,8 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Yuflyma za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Yuflyma, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	<p>Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Yuflyma nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko dobivate samo zdravilo Yuflyma.</p> <p>Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Yuflyma ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Yuflyma 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.</p>

Luskavica (psoriza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (dve 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan, dva zaporedna dneva), ki mu sledi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po dveh dodatnih tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočeno je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17. let s telesno maso 30 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	<p>Če imate neustrezen odziv na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.</p> <p>Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.</p>

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe

Otroci, mladostniki in odrasli od starosti 6 let s telesno maso 40 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 160 mg (dve 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (eno 80 mg injekcijo), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik vam poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 leta starosti, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let do 6 leta starosti, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 80 mg	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.

	vsak drugi teden.	
--	-------------------	--

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Yuflyma. Zdravilo Yuflyma se lahko daje tudi samostojno.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, s telesno maso vsaj 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Yuflyma se priporoča za uporabo v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Yuflyma v kombinaciji z metotreksatom.

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo Yuflyma se injicira pod kožo (s subkutano injekcijo).

Podrobna navodila o tem injiciranju zdravila Yuflyma so navedena v poglavju 7 „Navodila za uporabo“.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yuflyma, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Yuflyma pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yuflyma

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Yuflyma injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi uporabe zdravila Yuflyma povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.

Zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje stopal.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani simptomi so lahko znaki spodaj navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili med uporabo zdravila Yuflyma.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- siljenje na bruhanje in bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletne bolečine.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe rodil;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);

- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesnih vek in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi (nabiranje krvi zunaj krvnih žil);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitev v prebavilih;
- dispepsija (prebavne motnje, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (npr. ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- mišični krči;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečina v prsnem košu;
- edem (otekanje);
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitev ali podplutbe;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši odpornosti proti boleznem);
- nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot sarkoidoza);

- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (bolezen živcev);
- možganska kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročajo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralni izliv (nenormalno kopičenje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu;
- težave s požiranjem;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščena jetra;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce preneha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- perforacija črevesja (luknja v črevesju);
- hepatitis;
- ponovna aktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaji);
- edem obraza (otekanje obraza), ki je povezano z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaji);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaji).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka);

- Kaposijev sarkom, redek rak, povezan z okužbo s človeškim virusom herpesa 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot vijolične lezije na koži.
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (pojavlja se kot kožni izpuščaji, ki spremlja šibkost mišic);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri uporabi zdravila Yuflyma, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Med njimi so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic;
- zvečanje vrednosti lipidov v krvi;
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti: (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti krvnih ploščic;
- zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi;
- nenormalne izmerjene vrednosti natrija v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalcija;
- nizke krvne vrednosti fosfata;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalija.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povišane vrednosti bilirubina (jetrne krvne preiskave).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti števila belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in krvnih ploščic,

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yuflyma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škattli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo s ščitnikom za iglo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Druga možnost shranjevanja:

Če je treba (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Yuflyma s ščitnikom za iglo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ do 31 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika za shranjevanje pri sobni temperaturi, jo morate **porabiti v 31 dneh ali zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste injekcijsko brizgo vzeli iz hladilnika in datum, po katerem jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yuflyma

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yuflyma napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo in vsebina pakiranja

Zdravilo Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo je na voljo kot sterilna raztopina 80 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Zdravilo Yuflyma napolnjena brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Pakiranje z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo ima 2 alkoholni blazinici (1 rezervna).

Zdravilo Yuflyma napolnjena brizga je steklena brizga z varovalom za iglo, ki vsebuje raztopino adalimumaba. 1 napolnjena brizga z zaščitnim paketom za iglo ima 2 alkoholni blazinici (1 rezervna).

Zdravilo Yuflyma je na voljo kot napolnjena injekcijska brizga in/ali napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemčija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemčija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tél.: +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

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

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

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

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

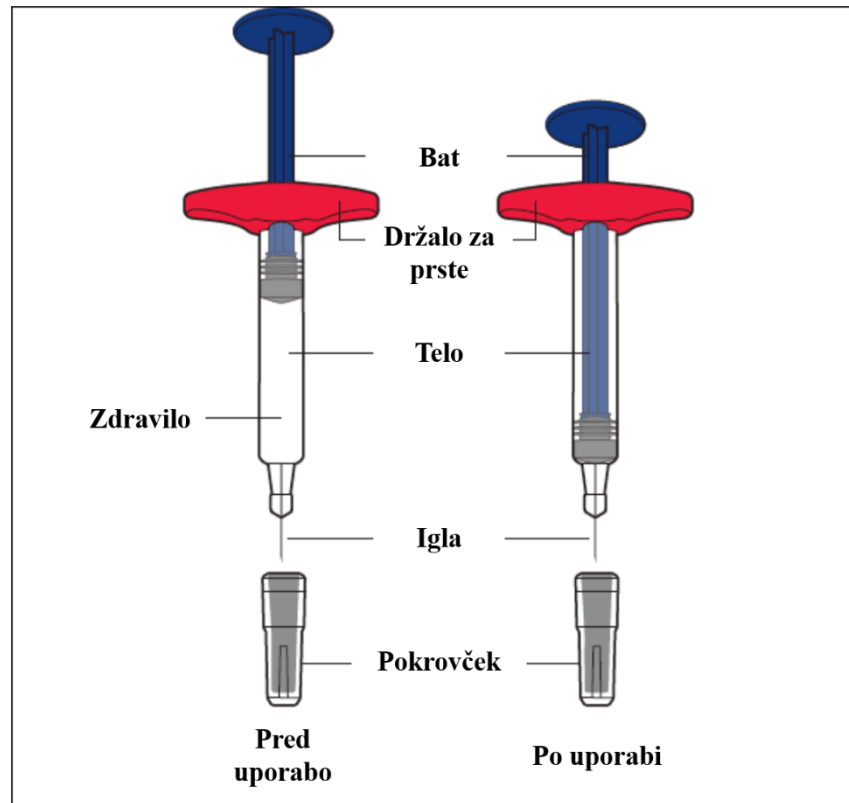
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

7. Navodila za uporabo

- Naslednja navodila opisujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Yuflyma z napolnjeno injekcijsko brizgo. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.
- Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga



Slika A

Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če:

- je razpokana ali poškodovana,
- je pretekel rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.

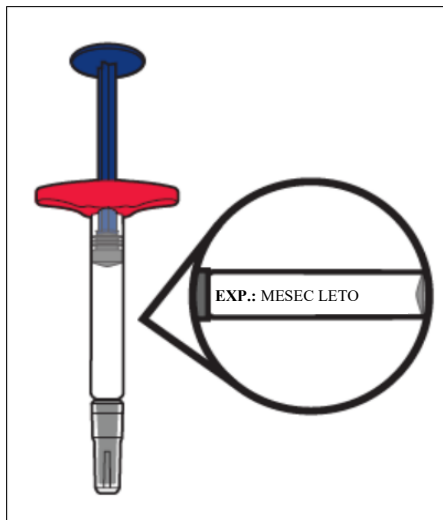
Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, ko jo vzamete iz škatle. Ne dotikajte se bata.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - Napolnjena injekcijska brizga
 - Alkoholni zloženec

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



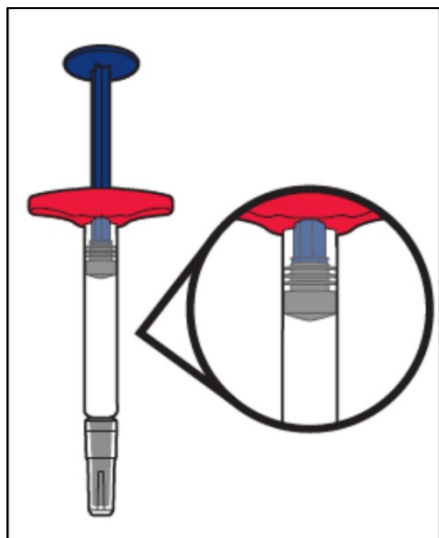
Slika B

2. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo.

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni počena ali poškodovana.
- c. Preverite rok uporabnosti na oznaki napolnjene injekcijske brizge.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno, če:

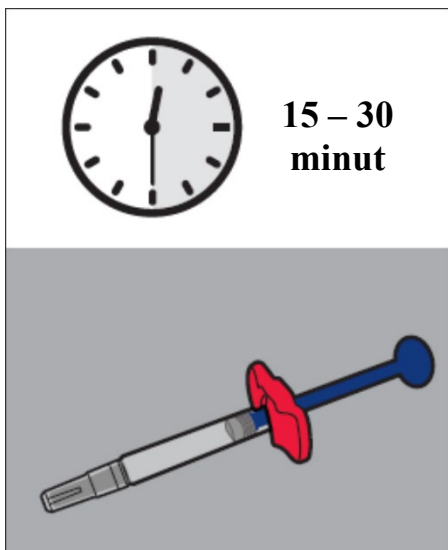
- je razpokana ali poškodovana
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

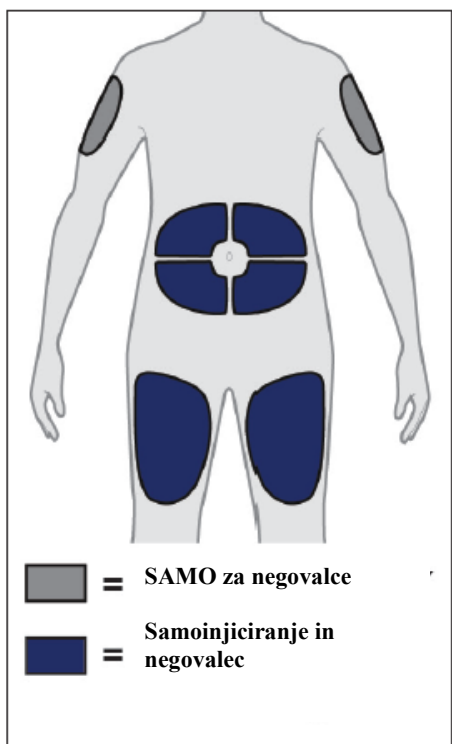
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do blede rjava in brez delcev.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjava), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.



Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut.

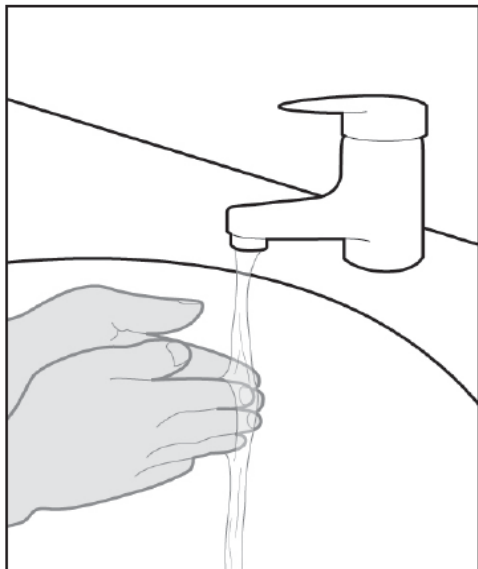
- a. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite na sobni temperaturi 15 do 30 minut, da se segreje.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** segrevati na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



Slika E

5. Izberite mesto injiciranja

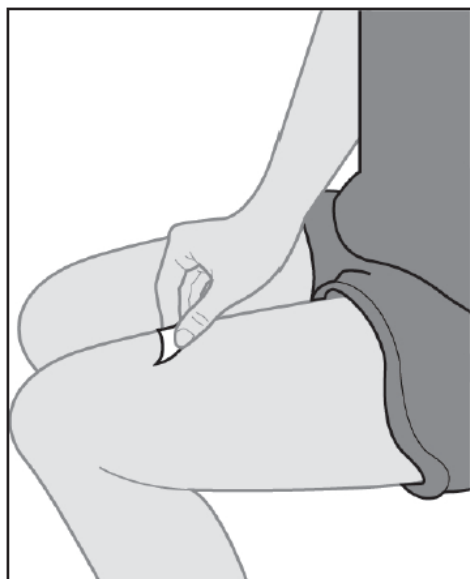
- a. Injicirate lahko v:
 - sprednjo stran stegen.
 - trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
 - zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).
 - **Ne** injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali brazgotinasta.
 - Če imate luskavico, **ne** injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.
 - **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.



Slika F

6. Umijte si roke

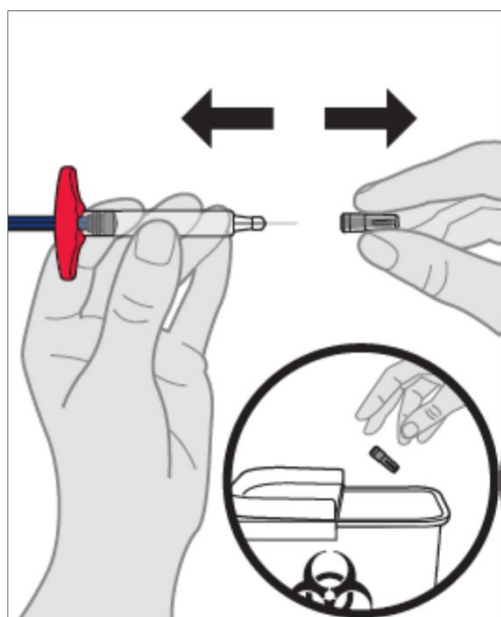
- a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.



Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

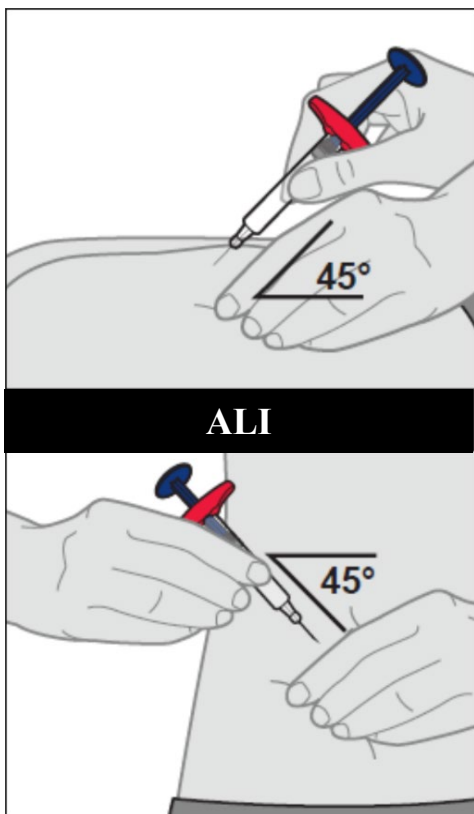
- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.
 - b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.
- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno.



Slika H

8. Odstranite pokrovček

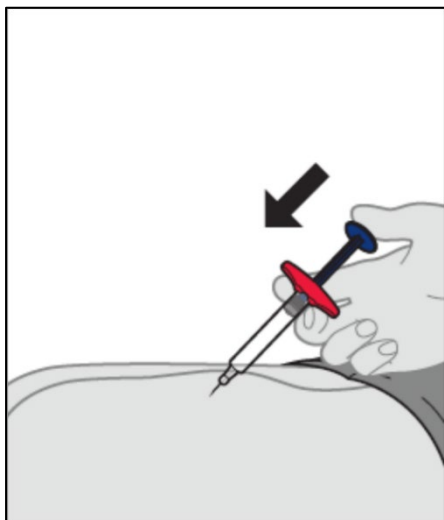
- a. Odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge z eno roko. Pokrovček z drugo roko nežno povlecite ravno navzdol.
- Ne odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
 - Igle se **ne** dotikajte. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.
 - Na napolnjeno injekcijsko brizgo **ne** natikajte ponovno pokrovčka. Pokrovček takoj zavržite v vsebnik za ostre predmete.
 - Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.



Slika I

9. Napolnjeno injekcijsko brizgo vstavite v mesto injiciranja.

- a. Z eno roko nežno stisnite kožno gubo na mestu injiciranja.
- b. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo in vstavite iglo do konca v kožno gubo pod kotom 45° s hitrim, kratkim gibom.

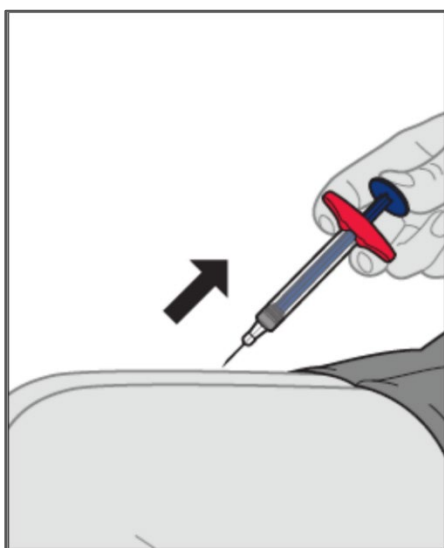


Slika J

10. Dajte si injekcijo

- a. Ko iglo vstavite, spustite kožno gubo.
- b. Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je brizga prazna.

- Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge.

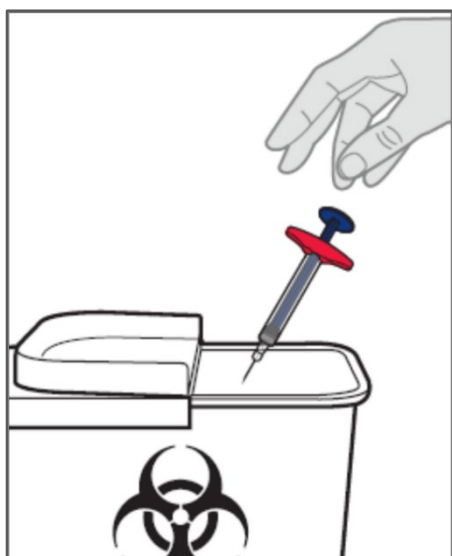


Slika K

11. Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja

- a. Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna, odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili.
- b. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali gazo in po potrebi namestite lepilni povoj. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno.
- Igle se **ne** dotikajte in pokrovčka ne nameščajte nazaj na iglo.
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.



Slika L

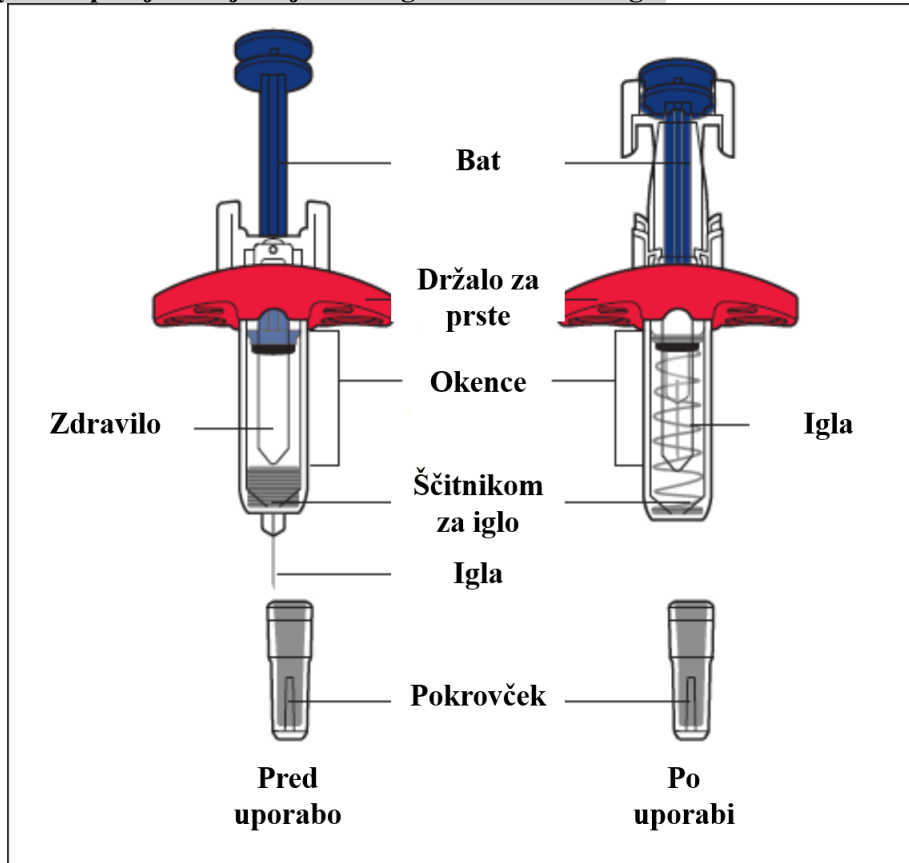
12. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** zamašite znova.

 - c. Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite v posebno posodo za odlaganje ostrih predmetov po navodilih zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.
 - d. Alkoholno blazinico in embalažo lahko odložite med gospodinjske odpadke.

 - Vedno imejte napolnjeno injekcijsko brizgo in posebno posodo za odlaganje ostrih predmetov izven dosega otrok.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo



Slika A

Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če:

- je razpokana ali poškodovana,
- je pretekel rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.

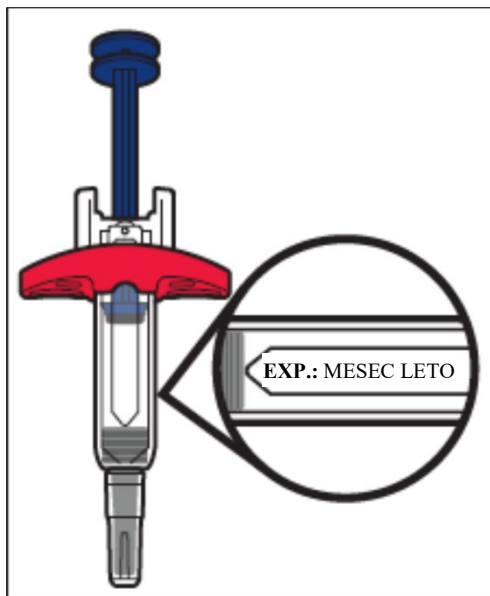
Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, ko jo vzamete iz škatle. Ne dotikajte se bata.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - Napolnjena injekcijska brizga
 - Alkoholni zloženec

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



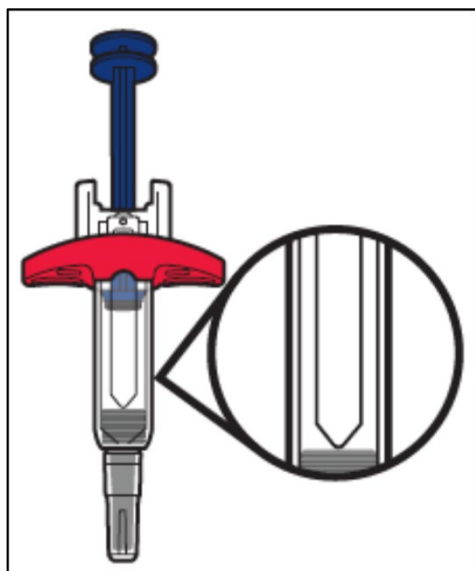
Slika B

2. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni razpokana ali poškodovana.
- c. Preverite rok uporabnosti na oznaki napolnjene injekcijske brizge.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno, če:

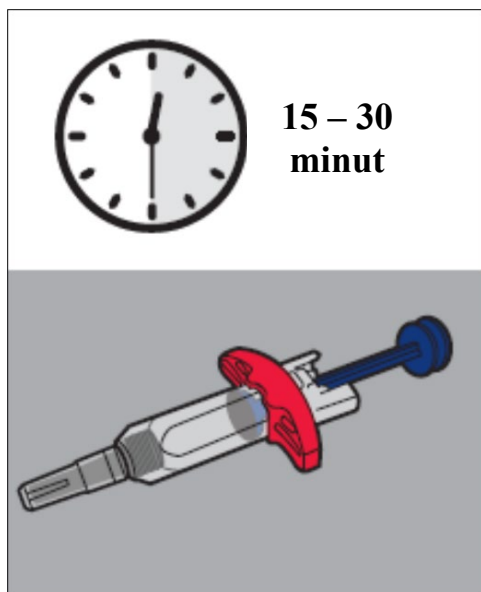
- je razpokana ali poškodovana
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do blede rjava in brez delcev.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjava), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.

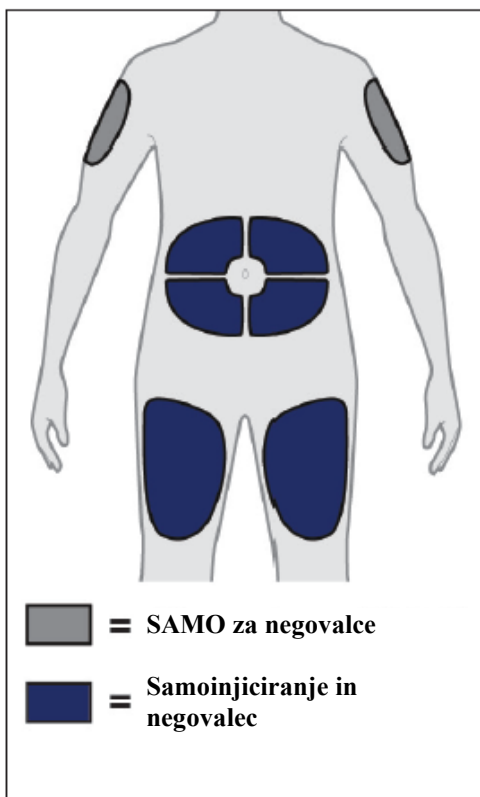


Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut.

a. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite pri sobni temperaturi 15 do 30 minut, da se segreje.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** segrevati na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



Slika E

5. Izberite mesto injiciranja.

a. Injicirate lahko v:

- sprednjo stran stegen.
- trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).

- Ne injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali zabrazgotinjena.

- Če imate luskavico, **ne** injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.

- Ne injicirajte skozi oblačila.

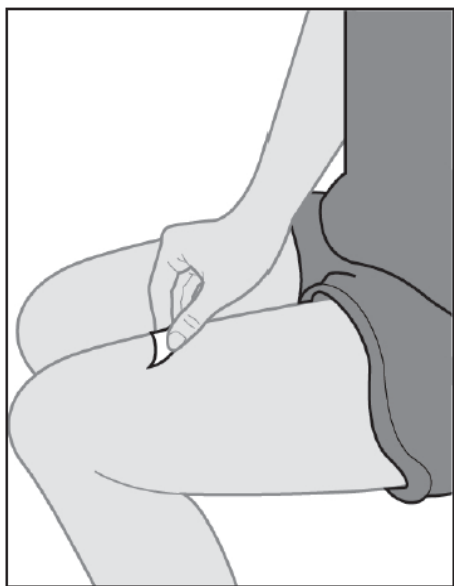
b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.



Figure F

6. Umijte si roke

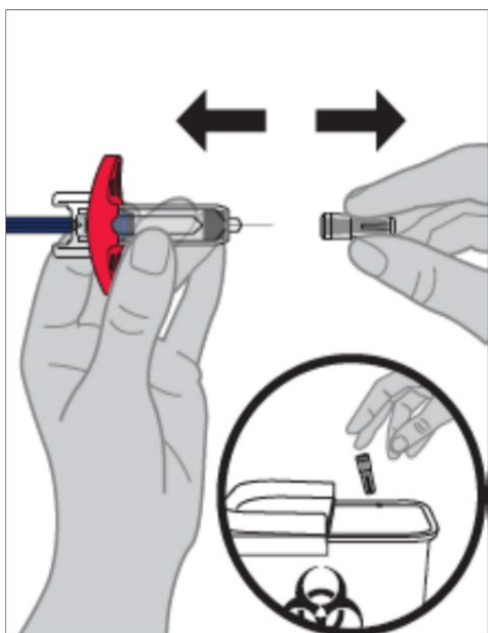
- a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.



Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

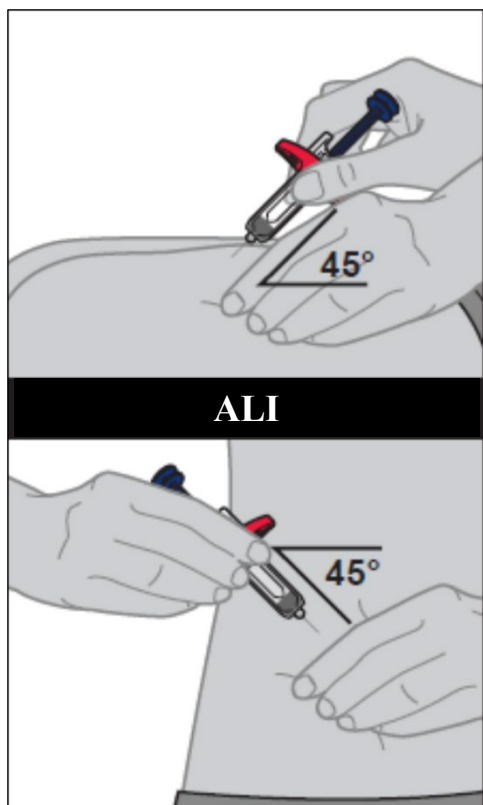
- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.
 - b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.
- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno.



Slika H

8. Odstranite pokrovček.

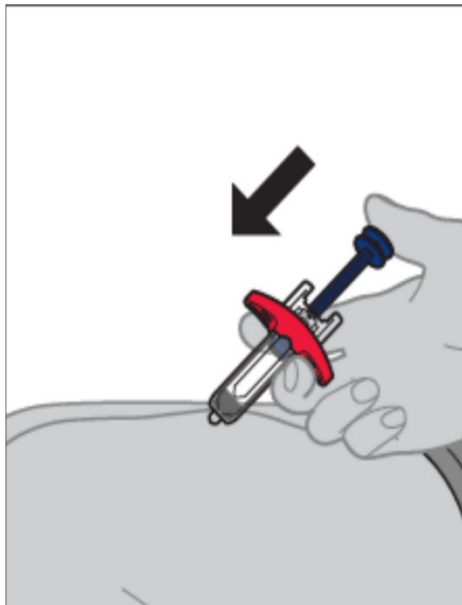
- a. Odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge z eno roko. Pokrovček z drugo roko nežno povlecite ravno navzdol.
- Ne odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
 - Igle se **ne** dotikajte. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.
 - Na napolnjeno injekcijsko brizgo **ne** natikajte ponovno pokrovčka. Pokrovček takoj zavrzite v vsebnik za ostre predmete.
 - Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.



Slika I

9. Napolnjeno injekcijsko brizgo vstavite v mesto injiciranja.

- a. Z eno roko nežno stisnite kožno gubo na mestu injiciranja.
- b. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo in vstavite iglo do konca v kožno gubo pod kotom 45° s hitrim, kratkim gibom.

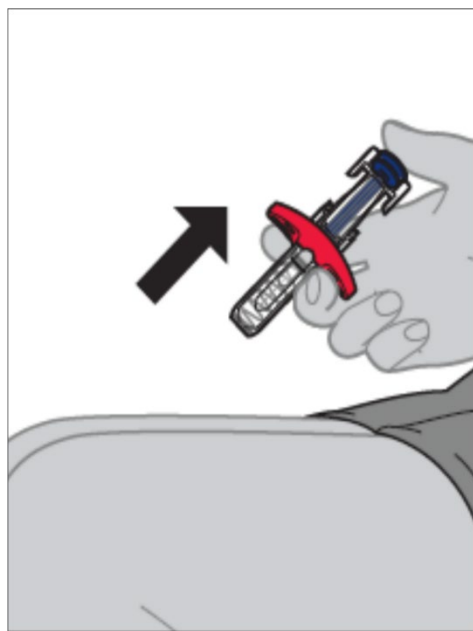


Slika J

10. Dajte si injekcijo

- a. Ko iglo vstavite, spustite stisnjeno kožo.
- b. Počasi potisnite bat do konca, dokler ne vbrizgate celotne tekočine in je injekcijska brizga prazna.

- Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge.

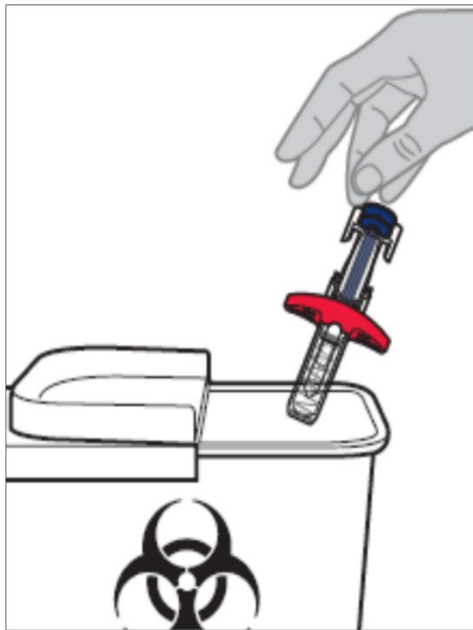


Slika K

11. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja.

- a. Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna, palec počasi dvignite z bata, dokler ni igla popolnoma prekrita s ščitnikom za iglo.
- b. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali z gazo na mesto vboda in nanesite lepilno obvezo, če je treba. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno.
- **Mesta injiciranja ne drgnite.**



Slika L

12. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite.

- a. Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite v posebni vsebnik za ostre predmete, kot vam je naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
 - b. Alkoholni zloženeč in ovojnino lahko odstranite v gospodinjske odpadke.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo in posebni vsebnik za ostre predmete vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.

Navodilo za uporabo

Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Prejeli boste **opozorilno kartico za bolnika**, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma. **Opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma
3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yuflyma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yuflyma vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na imunski sistem (zaščito) vašega telesa.

Zdravilo Yuflyma je namenjeno zdravljenju naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis
- luskavica (psoriaza) v plakih,
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova bolezen
- ulcerozni kolitis
- neinfekcijski uveitis

Učinkovina v zdravilu Yuflyma, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Yuflyma zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej prejeli druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Zdravilo Yuflyma je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Yuflyma lahko upočasni poškodbe sklepov, ki jih povzroča vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibajo.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Luskavica (psoriza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krstave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmerne do hude kronične luskavice v plakih pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličje) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hude hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Yuflyma lahko zmanjša število vozličjev in ognojkov, ki jih povzroča bolezen in bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli

zdravilo Yuflyma.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Yuflyma deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Najprej boste morda prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Yuflyma.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yuflyma

Ne uporabljajte zdravila Yuflyma:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"); Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje; Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Yuflyma ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Yuflyma posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če imate težave s pljuči, se to tveganje lahko poveča. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo,
 - okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive, zajedavci ali bakterije,
 - hude okužbe krvi (sepsa).

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite o simptomih, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo

morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Yuflyma.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe če jemljete zdravilo Yuflyma večja. Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma morate biti vi in zdravnik še posebej pozorni na znake okužbe. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Yuflyma.
 - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma preiskal in preveril, ali imate znake in simptome tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilno kartico za bolnika**.
 - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo.
 - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV
 - Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Yuflyma lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa.
 - V redkih primerih, zlasti če jemljete druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je lahko ponovna aktivacija HBV smrtno nevarna.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Yuflyma. Zdravnik vam bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Yuflyma.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okrog živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Yuflyma. Če opazite simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog, otrplost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ne

sme uporabljati.

- Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja za svojo starost.
- Če ste prejeli zdravilo Yuflyma med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Yuflyma, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Yuflyma, mora zdravnik natančno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate zdravilo Yuflyma.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrivate ali ste zelo blede, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Yuflyma ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
 - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Yuflyma, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Yuflyma.
 - Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunska bolezen

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Yuflyma povzroči lupusu podoben sindrom. Če se pojavijo simptomi, kot so trdovratni nepojasnjeni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

- Cepljenje: če je mogoče, naj imajo otroci pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma opravljena vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Yuflyma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravila Yuflyma ne smete uporabljati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine, saj lahko povečajo tveganje za resno okužbo:

- anakinra,
- abatacept.

Zdravilo Yuflyma se lahko jemlje skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi antirevmatičnimi učinkovinami, ki spreminjajo potek bolezni (na primer sulfalazazin, hidroksiklorokin, leflunomid in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma.
- Če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.
- Zdravilo Yuflyma se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to potrebno.
- Glede na študijo nosečnosti ni bilo povečanega tveganja za prirojene okvare, če je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Yuflyma, v primerjavi z materami z isto boleznijo, ki zdravila Yuflyma niso prejemale.
- Zdravilo Yuflyma se lahko uporablja med dojenjem.
- Če med nosečnostjo prejmete zdravilo Yuflyma, je lahko tveganje za okužbo pri vašem otroku večje.
- Pomembno je, da o uporabi zdravila Yuflyma med nosečnostjo obvestite otrokove zdravnike in druge zdravstvene delavce, da se bodo lahko odločili, kdaj bo vaš otrok prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepivih glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yuflyma ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po jemanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo YUFLYMA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,8 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Yuflyma za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Yuflyma, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	<p>Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Yuflyma nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Yuflyma dobivate samo.</p> <p>Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Yuflyma ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Yuflyma 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.</p>

Luskavica (psoriza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi 160 mg odmerek (dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh), ki mu sledi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po dveh dodatnih tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočamo, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12. do 17. let s telesno maso 30 kg ali več	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če imate neustrezen odziv na zdravilo Yuflyma 40 mg vsak drugi teden, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg	Zdravnik vam lahko odmerek

odrasli od starosti 6 let s telesno maso 40 kg ali več	<p>injekcije v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.</p> <p>Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 160 mg (dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna kasneje.</p> <p>Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.</p>	poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	<p>Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (eno 80 mg injekcijo), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje.</p> <p>Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.</p>	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	<p>Prvi 160 mg odmerek (dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan v dveh zaporednih dneh), čemur sledi 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna kasneje.</p> <p>Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.</p>	Zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	<p>Prvi odmerek je 80 mg (ene 80 mg injekcije enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje.</p> <p>Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.</p>	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	<p>Prvi odmerek je 160 mg (dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ene 80 mg injekcije v enem dnevu) dva tedna pozneje.</p> <p>Nato je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.</p>	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Yuflyma v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek 80 mg (ene 80 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, se lahko še naprej uporabljajo z zdravilom Yuflyma. Zdravilo Yuflyma se lahko daje tudi samostojno.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, s telesno maso vsaj 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se da en teden pred začetkom običajnega odmerka 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Yuflyma se priporoča za v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Yuflyma v kombinaciji z metotreksatom.

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo Yuflyma se injicira pod kožo (s subkutano injekcijo).

Podrobna navodila o tem injiciranju zdravila Yuflyma so navedena v poglavju 7 „Navodila za uporabo“.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yuflyma, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Yuflyma pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yuflyma

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Yuflyma injicirati takoj, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi uporabe zdravila Yuflyma povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.

Zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje stopal

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani simptomi so lahko znaki spodaj navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili med uporabo zdravila Yuflyma.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- siljenje na bruhanje in bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletne bolečine.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe rodil;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;

- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesnih vek in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi (nabiranje krvi zunaj krvnih žil);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitev v prebavilih;
- dispepsija (prebavne motnje, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluxa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (npr. ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- mišični krči;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečina v prsnem košu;
- edem (otekanje);
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitev ali podplutbe;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši odpornosti proti boleznem);
- nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (bolezen živcev);

- možganska kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročajo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralni izliv (nenormalno kopičenje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu;
- težave s požiranjem;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščena jetra;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce preneha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- perforacija črevesja (luknja v črevesju);
- hepatitis;
- ponovna aktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza (otekanje obraza), ki je povezano z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redek rak, povezan z okužbo s človeškim virusom herpesa 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot vijolične lezije na koži.
- odpoved jeter;

- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (pojavi se kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri uporabi zdravila Yuflyma, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Med njimi so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic;
- zvečanje vrednosti lipidov v krvi;
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti krvnih ploščic;
- zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi;
- nenormalne izmerjene vrednosti natrija v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalcija;
- nizke krvne vrednosti fosfata;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalija.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povišane vrednosti bilirubina (jetrne krvne preiskave).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti števila belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in krvnih ploščic,

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yuflyma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/šklatli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Druga možnost shranjevanja:

Če je treba (na primer kadar potujete), lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Yuflyma shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 31 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika za shranjevanje pri sobni temperaturi, ga morate **porabiti v 31 dneh ali zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste injekcijski peresnik vzeli iz hladilnika, in datum, po katerem ga morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yuflyma

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik in vsebina pakiranja

Zdravilo Yuflyma 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 80 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Zdravilo Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik je sistem za injiciranje na podlagi igel za enkratno uporabo z avtomatiziranim delovanjem. Na vsaki strani injekcijskega peresnika je okence, skozi katerega lahko vidite raztopino zdravila Yuflyma v injekcijskem peresniku.

Zdravilo Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik za pacientovo uporabo z 2 alkoholnima blazinicama (1 rezervna)
- 3 napolnjeni injekcijski peresniki za pacientovo uporabo s 4 alkoholnimi blazinicami (1 rezervna)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Yuflyma je na voljo kot napolnjena injekcijska brizgai in/ali napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemčija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemčija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tél.: +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

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

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

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

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

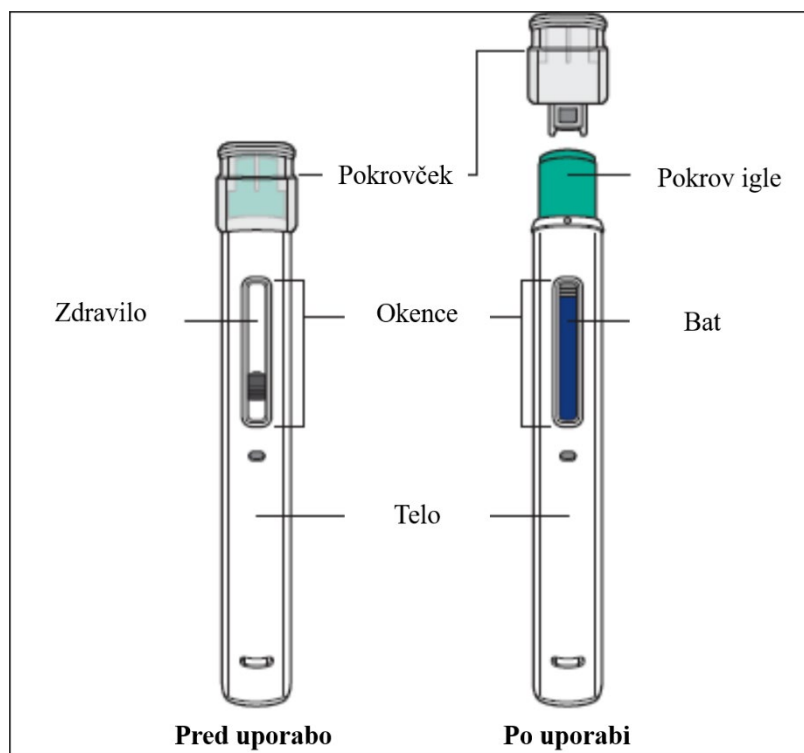
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

7. Navodila za uporabo

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Yuflyma z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- **Ne** poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.
- Vsak napolnjen injekcijski peresnik uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Yuflyma napolnjen injekcijski peresnik



Slika A

Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabljajte ponovno, če:

- je razpokan ali poškodovan
- je pretekel rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.

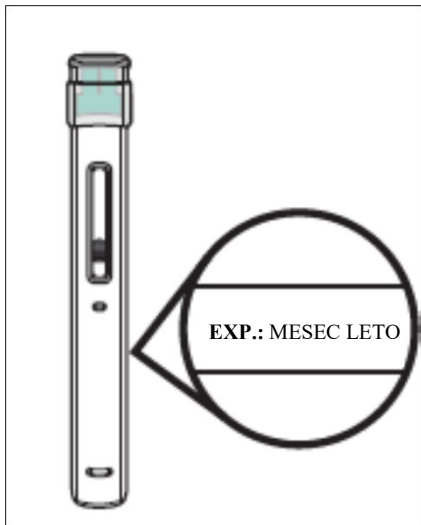
Ne odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljene na injiciranje. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjen injekcijski peresnik.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - napolnjen injekcijski peresnik
 - 1 alkoholni zloženeček

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



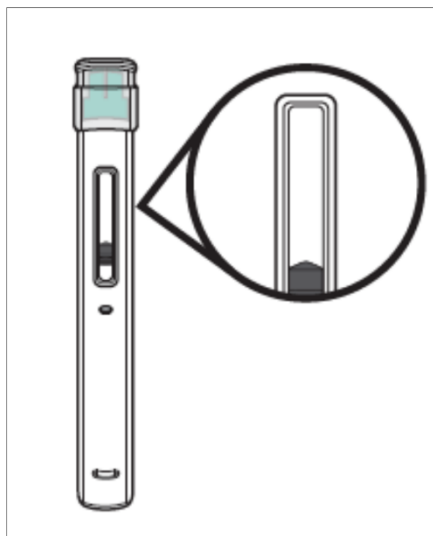
Slika B

2. Preglejte napolnjen injekcijski peresnik

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjen injekcijski peresnik in se prepričajte, da ni razpokan ali poškodovan.
- c. Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte ponovno, če:

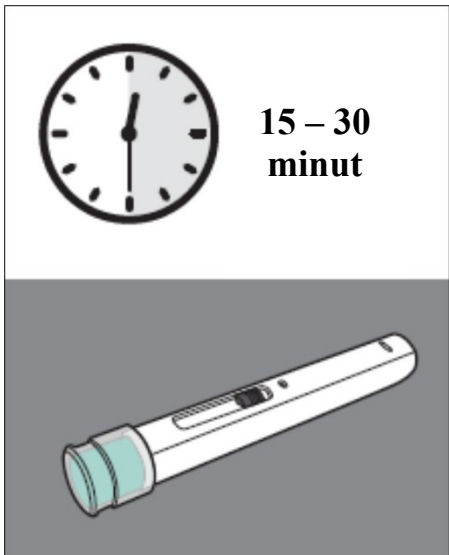
- je razpokan ali poškodovan
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

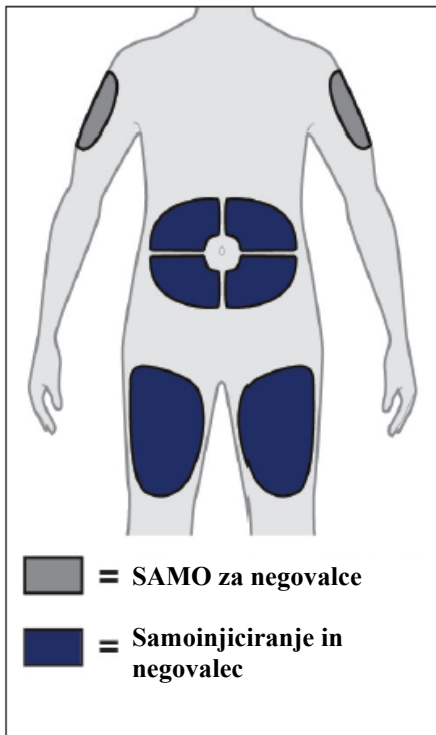
- a. Poglejte skozi okence in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do blede rjava in brez delcev.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjava), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.



Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut

- a. Napolnjen injekcijski peresnik pustite pri sobni temperaturi od 15 do do 30 minut, da se segreje.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** smete segreti na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



Slika E

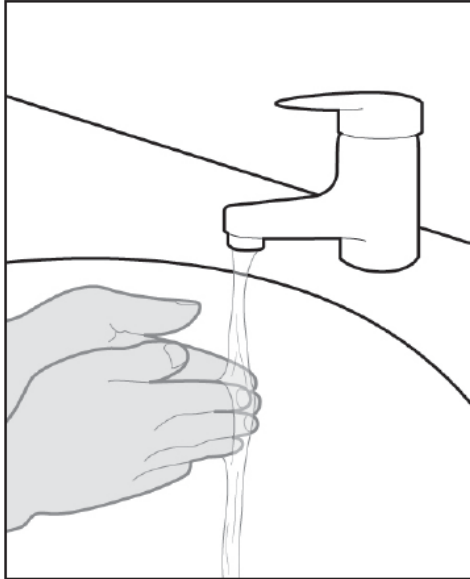
5. Izberite mesto injiciranja.

a. Injicirate lahko v:

- sprednjo stran stegen.
- trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).

- **Ne** injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali brazgotinasta.
- Če imate luskavico ne injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.

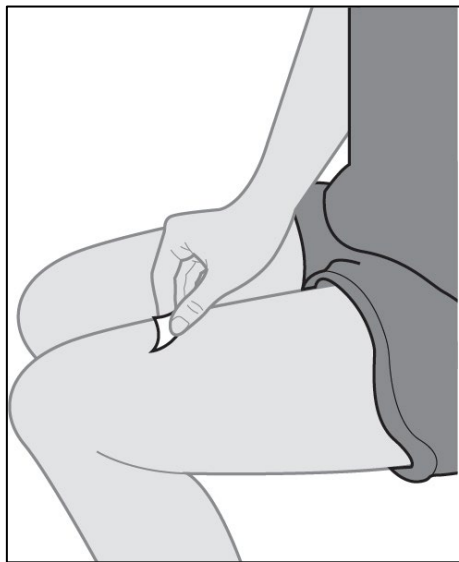
- b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od mesta injiciranja, ki ste ga uporabili prejšnjič.



Slika F

6. Umijte si roke

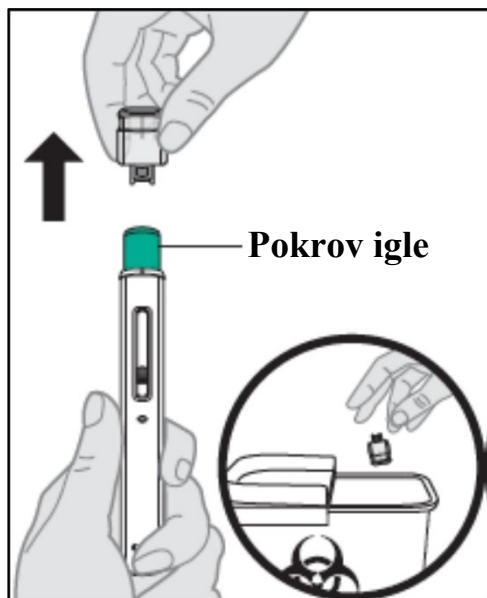
- a.** Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.



Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

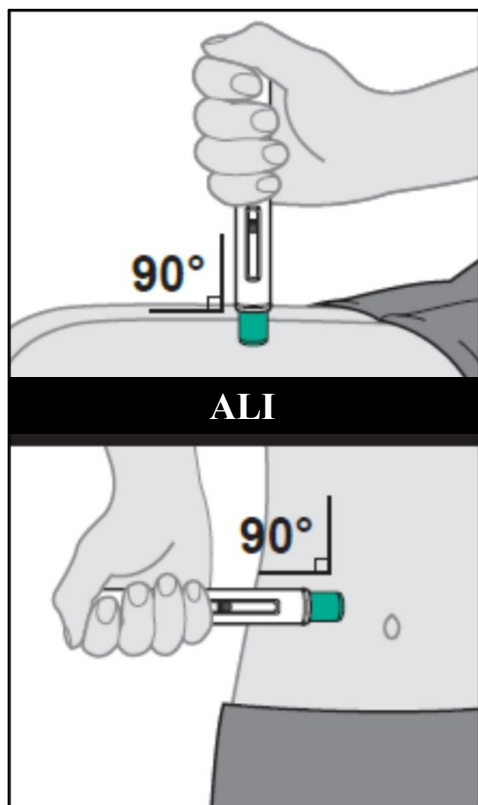
- a.** Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi
- b.** Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.
- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga **ne** dotikajte ponovno.



Slika H

8. Odstranite pokrovček

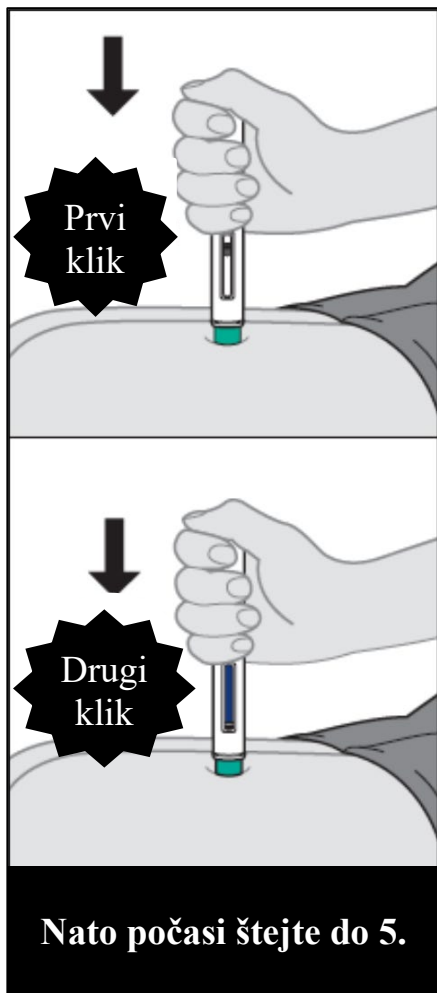
- a. Napolnjen injekcijski peresnik primite z eno roko za telo injektorja s pokrovčkom navzgor. Z drugo roko pokrovček nežno povlecite ravno navzdol.
- Ne odstranjajte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
 - Ne dotikajte se igle ali pokrovčka igle. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.
 - Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik. Pokrovček takoj zavržite v vsebnik za ostre predmete.
 - Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.



Slika I

9. Napolnjen injekcijski peresnik položite na mesto injiciranja.

- a. Napolnjen injekcijski peresnik držite tako, da boste lahko videli okence.
- b. Pred uporabo brez stiskanja ali raztegovanja kože napolnjen injekcijski peresnik položite na mesto injiciranja pod kotom 90 stopinj.

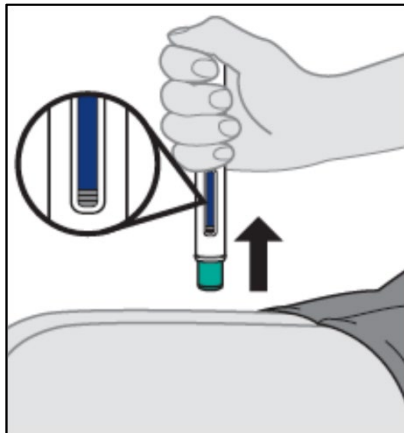


Slika J

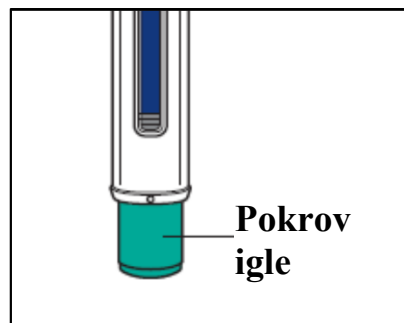
10. Dajte si injekcijo

- a. Napolnjen injekcijski peresnik **močno** pritisnite ob kožo. Ko se začne injiciranje, boste zaslišali prvi glasen "klik" in modri bat bo začel polniti okence.
- b. Napolnjen injekcijski peresnik čvrsto pritiskajte ob kožo in slišali boste drugi glasen „klik“.
- c. Ko zaslišite drugi glasen klik, nadaljujte s pritiskanjem napolnjenega injekcijskega peresnika čvrsto ob kožo in počasi štejte do 5, da se prepričate, da ste injicirali celoten odmerek.

- Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjenega injekcijskega peresnika.



Slika K



**Pokrov
igle**

Slika L

11. Napolnjen injekcijski peresnik odstranite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja

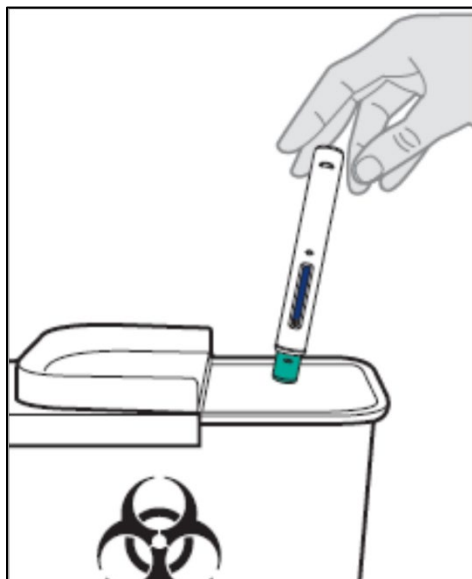
- a. Poglejte napolnjen injekcijski peresnik in se prepričajte, da je modri bat s sivim vrhom do konca napolnil okno.
- b. Napolnjen injekcijski peresnik odstranite iz kože.

- Ko napolnjen injekcijski peresnik odstranite iz mesta injiciranja, se igla samodejno prekrije. Pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na peresnik .

- Če se okence še ni obarvalo popolnoma modro ali se zdravilo še vedno injicira, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Takoj pokličite zdravstvenega delavca.

- c. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali gazo na mesto vboda in nanesite lepilno obvezo, če je treba. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte ponovno..
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.



Slika M

12. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite.

- a. Uporabljeni injekcijski peresnik zavržite v poseben vsebnik za ostre odpadke, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- b. Alkoholni zloženeč in pakiranje lahko odstranite v gospodinjstve odpadke.

- Napolnjeni injekcijski peresnik in posebni vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.

Navodilo za uporabo

Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Natančno preberite navodilo, preden vaš otrok začne uporabljati to zdravilo, ker vsebuje pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden vaš otrok prejme zdravilo Yuflyma in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi ali jo naj ima pri sebi vaš otrok.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne kot vaš otrok.
- Če vaš otrok dobi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Yuflyma
3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yuflyma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Yuflyma in za kaj ga uporabljamo

Yuflyma vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Yuflyma je namenjeno zdravljenju naslednjih vnetnih bolezni:

- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis
- artritis, povezan z entezitisom
- luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih
- Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih
- uveitis pri pediatričnih bolnikih

Učinkovina v zdravilu Yuflyma, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Yuflyma zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa prejel zdravilo Yuflyma.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali je treba zdravilo Yuflyma uporabljati skupaj z metotreksatom ali samostojno.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite pripnejo na kost.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, prejel zdravilo Yuflyma.

Luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in zdravljenje s svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni prejel zdravilo Yuflyma.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Yuflyma se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Yuflyma deluje tako, da zmanjša takšno vnetje.

Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov te bolezni prejel zdravilo Yuflyma.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Yuflyma

Ne uporabljajte zdravila Yuflyma:

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ima vaš otrok aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yuflyma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če vaš otrok doživi alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Yuflyma ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenjsko ogrožajoče.

Okužbe

- Če ima vaš otrok okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali omejeno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Yuflyma posvetujte z zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma se pri vašem otroku lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo,
 - okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive, zajedavci ali bakterije,
 - hude okužbe krvi (sepsa).

V redkih primerih so lahko te okužbe življenjsko ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik vam bo morda povedal, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Yuflyma.

- Zdravniku povejte, če vaš otrok živi na območju ali potuje v regije, kjer so glivične okužbe (na primer histoplazmoza, kokcidiomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če je vaš otrok imel v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Vaš otrok in njegov zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko se vaš otrok zdravi z zdravilom Yuflyma. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se pri vašem otroku razvijejo znaki okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, opisani primeri tuberkuloze, bo zdravnik vašega otroka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma preiskal glede znakov in simptomov

tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o zdravju vašega otroka v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici za bolnika**.

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Yuflyma.
- Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje za tuberkulozo.
- Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobil HBV.
 - Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Yuflyma lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa.
 - V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko življenjsko ogrožajoča.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo vaš otrok imel kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte zdravniku, da jemlje zdravilo Yuflyma. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Yuflyma.

Demielinizirajoča bolezen

- Če vaš otrok ima ali pa se pri njem razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko prejema zdravilo Yuflyma. Zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Yuflyma ne sme uporabljati.
 - Preden vaš otrok opravi kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
 - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuflyma opravijo vsa cepljenja za svojo starost.
 - Če ste prejeli zdravilo Yuflyma med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Yuflyma, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Yuflyma, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje srčnega popuščanja pri vašem otroku. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika. On se bo odločil, ali lahko vaš otrok dobiva zdravilo Yuflyma.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če vaš otrok dobi zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se mu pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvari ali je zelo bled, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da se zdravljenje prekine.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Yuflyma ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
 - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če vaš otrok uporablja zdravilo Yuflyma, se mu lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Yuflyma, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Yuflyma.
 - Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuflyma, opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali če veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vašega otroka primerno.

Avtoimunska bolezen

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Yuflyma povzroči lupusu podoben sindrom. Če se pojavijo simptomi, kot so trdovratni nepojasneni izpuščaji, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost, se posvetujte z zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Yuflyma

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zaradi povečanega tveganja za resne okužbe vaš otrok zdravila Yuflyma ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:

- anakinra,
- abatacept.

Zdravilo Yuflyma se lahko jemlje skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi antirevmatičnimi učinkovinami, ki spreminjajo potek bolezni (na primer sulfalasazin, hidroksiklorokin, leflunomid in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Vaš otrok mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Yuflyma .
- Če je vaš otrok noseč, misli, da je noseč ali načrtuje nosečnost, se glede uporabe tega zdravila posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Zdravilo Yuflyma se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je to potrebno.
- Glede na študijo nosečnosti ni bilo povečanega tveganja za prirojene okvare, če je mati med nosečnostjo prejela zdravilo Yuflyma, v primerjavi z materami z isto boleznijo, ki zdravila Yuflyma niso prejemale.
- Zdravilo Yuflyma se lahko uporablja med dojenjem.
- Če je vaš otrok prejel zdravilo Yuflyma med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njegov dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je vaš otrok med nosečnostjo prejel zdravilo Yuflyma, preden bo dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yuflyma ima lahko blag vpliv na otrokovo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Yuflyma se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo YUFLYMA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,2 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Yuflyma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Yuflyma za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik lahko predpiše vašemu otroku drugo jakost zdravila Yuflyma, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 2 let, s telesno maso 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.

Artritis, povezan z entezitidom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 6 let, s telesno maso 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, starejši od	20 mg vsak drugi teden	Navedba smiselno ni potrebna.

6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg		
--	--	--

Luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let s telesno maso 30 kg ali več	Prvi odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Navedba smiselno ni potrebna.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Prvi odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Navedba smiselno ni potrebna.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka predpiše začetni odmerek 160 mg, ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden	Zdravnik vašemu otroku lahko poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden	Zdravnik vašemu otroku lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Yuflyma je priporočljivo jemati skupaj z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni

2 let, ki tehtajo 30 kg ali več		odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden Zdravilo Yuflyma se priporoča za uporabo v kombinaciji z metotreksatom.
---------------------------------	--	--

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo Yuflyma se injicira pod kožo (s subkutano injekcijo).

Podrobna navodila o tem injiciranju zdravila Yuflyma so navedena v poglavju 7 „Navodila za uporabo“.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Yuflyma, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Yuflyma pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da je vaš otrok uporabil večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Yuflyma

Če pozabite dati vašemu otroku injekcijo zdravila Yuflyma, mu morate odmerek zdravila Yuflyma injicirati takoj, ko se spomnite. Nato dajte vašemu otroku naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Yuflyma, se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom. Simptomi vašega otroka se lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Yuflyma povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Yuflyma.

Zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje stopal.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;

- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo boleznj krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani simptomi so lahko znaki spodaj navedenih neželenih učinkov, ki so jih opazili med uporabo zdravila Yuflyma.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekanjem, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihal (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- siljenje na bruhanje in bruhanje;
- izpuščaji;
- mišičnoskeletne bolečine.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe rodil;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesnih vek in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi (nabiranje krvi zunaj krvnih žil);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;

- krvavitev v prebavilih;
- dispepsija (prebavne motnje, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluxa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (npr. ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- mišični krči;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečina v prsnem košu;
- edem (otekanje);
- zvišana telesna temperatura;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje za krvavitev ali podplutbe;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši odpornosti proti bolezni);
- nevrološke okužbe (vključno s virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (bolezen živcev);
- možganska kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročajo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučna embolija (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralni izliv (nenormalno kopičenje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu;
- težave s požiranjem;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščena jetra;
- nočno potenje;

- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezn živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce preneha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- perforacija črevesja (luknja v črevesju);
- hepatitis;
- ponovna aktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza (otekanje obraza), ki je povezano z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redek rak, povezan z okužbo s človeškim virusom herpesa 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot vijolične lezije na koži.
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (pojavi se kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri uporabi zdravila Yuflyma, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Med njimi so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic;
- zvečanje vrednosti lipidov v krvi;
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic;
- nizke krvne vrednosti krvnih ploščic;
- zvečanje vrednosti sečne kisline v krvi;
- nenormalne izmerjene vrednosti natrija v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalcija;
- nizke krvne vrednosti fosfata;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti kalija.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povišane vrednosti bilirubina (jetrne krvne preiskave).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti števila belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in krvnih ploščic,

Poročanje o neželenih učinkih

Če vaš otrok dobi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yuflyma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škatlji poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Druga možnost shranjevanja:

Če je treba (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Yuflyma shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ do 31 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika za shranjevanje pri sobni temperaturi, jo morate **porabiti v 31 dneh ali zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste injekcijsko brizgo vzeli iz hladilnika in datum, po katerem jo morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yuflyma

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yuflyma napolnjena injekcijska brizga in vsebina pakiranja

Zdravilo Yuflyma 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna raztopina 20 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,2 ml raztopine.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Napolnjena injekcijska brizga zdravila Yuflyma je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi z 2 alkoholnima zložencema.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Nemčija

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francija

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Nemčija

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tél.: +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 0247927040

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
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

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 Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

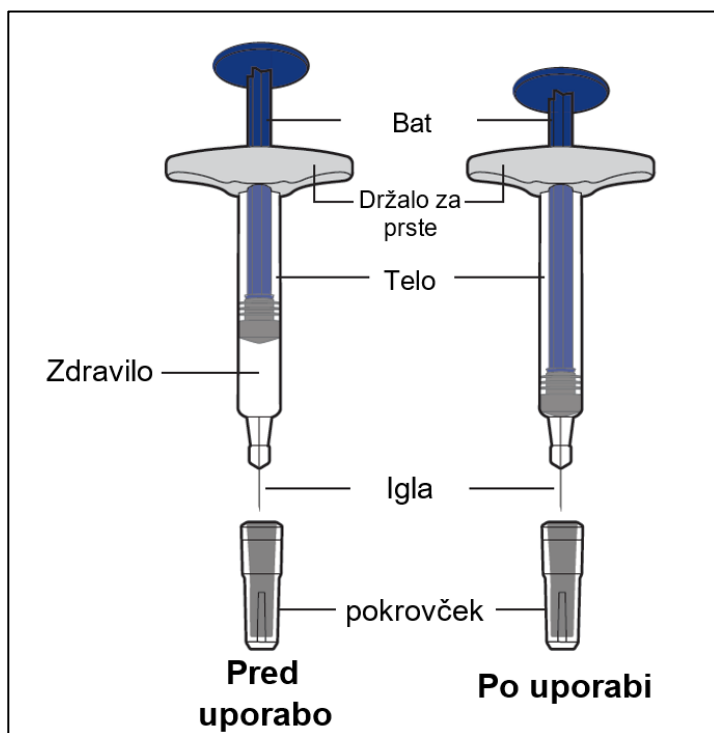
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

7. Navodila za uporabo

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako vašemu otroku subkutano injicirate zdravilo Yuflyma z napolnjeno injekcijsko brizgo. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- **Ne** poskušajte vašemu otroku zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije daje vaš otrok sam ali mu jih daje kdo drug, na primer svojec ali prijatelj.
- Eno napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Yuflyma napolnjena injekcijska brizga



Slika A

Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če:

- je razpokana ali poškodovana,
- je preteklo rok uporabnosti.
- je padel na trdo površino.

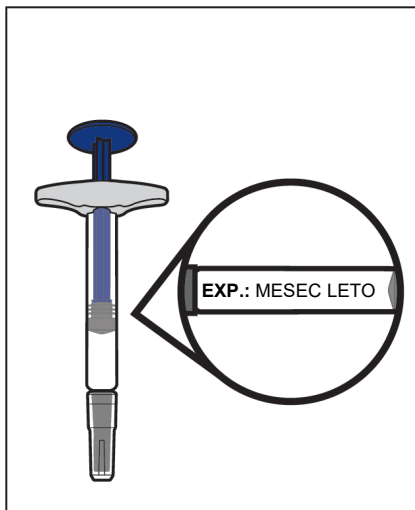
Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Yuflyma shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. Priprava opreme za injiciranje

- Pripravite čisto, ravno površino, kot je miza ali pult, v dobro osvetljenem prostoru.
- Iz škatle, shranjene v hladilniku, vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo, ko jo vzamete iz škatle. Ne dotikajte se bata in pokrovčka.
- Prepričajte se, da imate naslednjo opremo:
 - Napolnjena injekcijska brizga
 - Alkoholni zloženec

Ni priloženo pakiranju:

- Bombažna blazinica ali gaza
- Lepilni povoj
- Vsebnik za ostre predmete



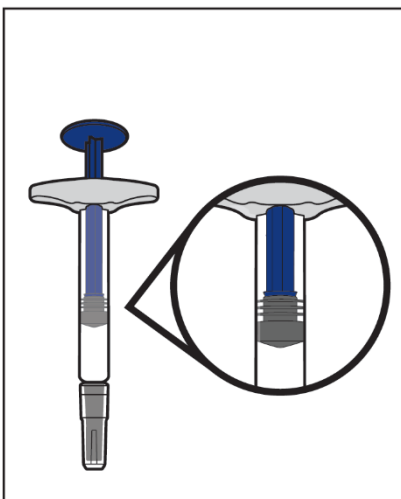
Slika B

2. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo.

- a. Poskrbite, da imate pravo zdravilo (Yuflyma) in odmerek.
- b. Poglejte napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da ni počena ali poškodovana.
- c. Preverite rok uporabnosti na oznaki napolnjene injekcijske brizge.

Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno, če:

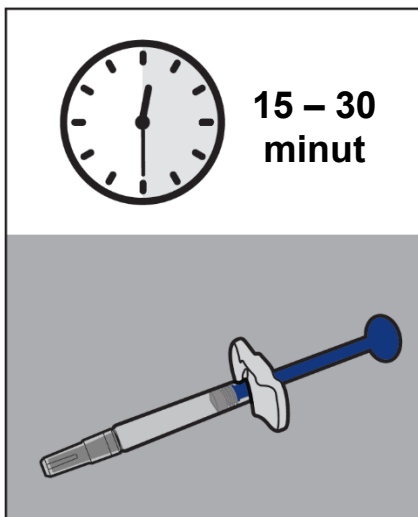
- je razpokana ali poškodovana
- je pretekel rok uporabnosti
- je padel na trdo površino.



Slika C

3. Preglejte zdravilo.

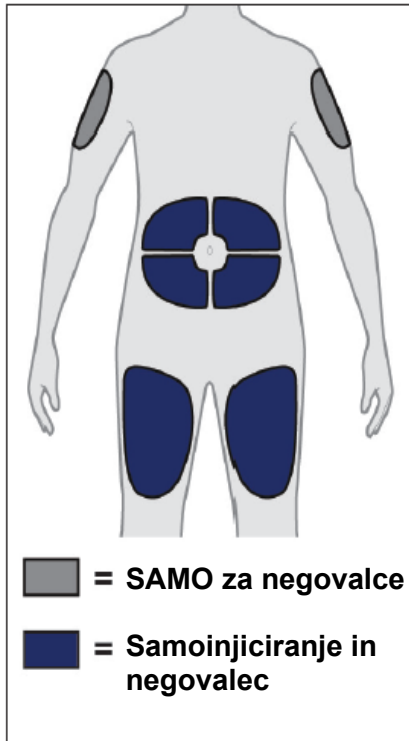
- a. Preglejte zdravilo in se prepričajte, da je tekočina bistra, brezbarvna do blede rjava in brez delcev.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina obarvana (rumena ali temno rjavo), motna ali vsebuje delce.
 - V tekočini so lahko vidni zračni mehurčki. To je normalno.



Slika D

4. Počakajte 15 do 30 minut.

- a. Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite na sobni temperaturi 15 do 30 minut, da se segreje.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** segrevati na kateri koli drug način, na primer v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.



Slika E

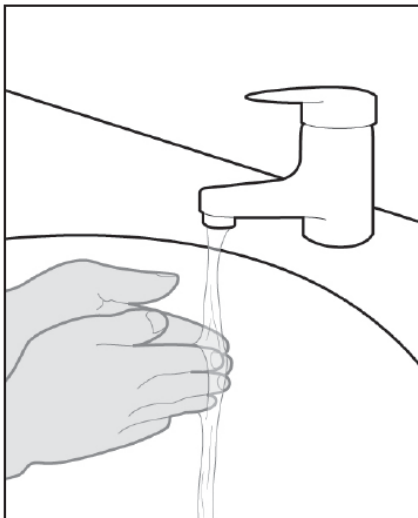
5. Izberite mesto injiciranja

a. Injicirate lahko v:

- sprednjo stran stegen.
- otrokov trebuh, najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- zunanji del nadlakti (SAMO, če ste negovalec).

- **Ne** injicirajte v kožo, ki je od popka oddaljena manj kot 5 cm, je rdeča, trda, občutljiva, poškodovana, podpluta ali brazgotinasta.
- Če ima vaš otrok luskavico, **ne** injicirajte neposredno v dvignjene, odebeljene, rdeče ali luskaste zaplate ali lezije na koži.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.

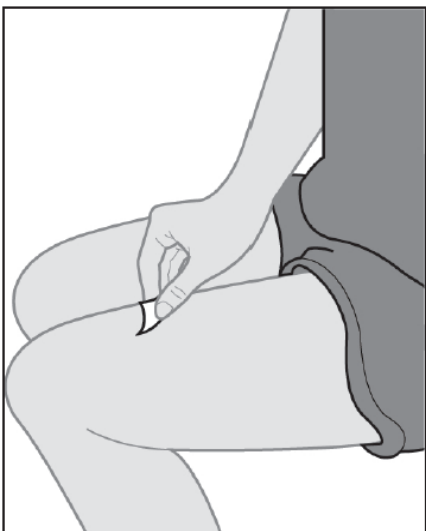
b. Za vsako injiciranje zamenjajte mesto injiciranja. Vsako novo mesto injiciranja mora biti vsaj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.



Slika F

6. Umijte si roke

- ### a. Roke si umijte z milom in vodo ter jih temeljito posušite.

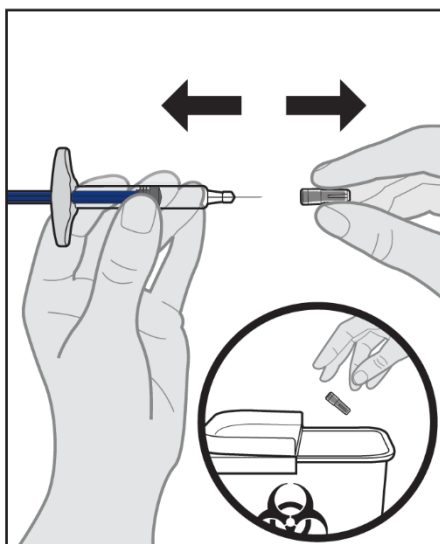


Slika G

7. Očistite mesto injiciranja

- a. Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.
- b. Pred injiciranjem počakajte, da se koža posuši.

- Pred injiciranjem zdravila na mesto injiciranja **ne** pihajte in se ga ne dotikajte ponovno.

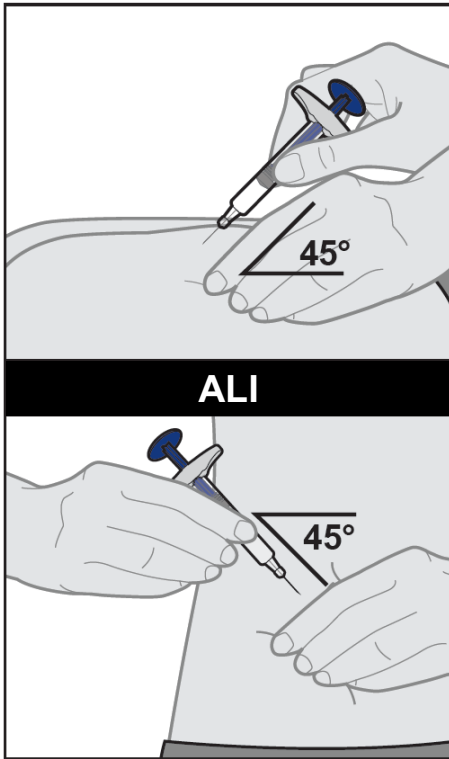


Slika H

8. Odstranite pokrovček

- a. Odstranite pokrovček, tako da držite telo napolnjene injekcijske brizge z eno roko. Pokrovček z drugo roko nežno povlecite ravno navzdol.

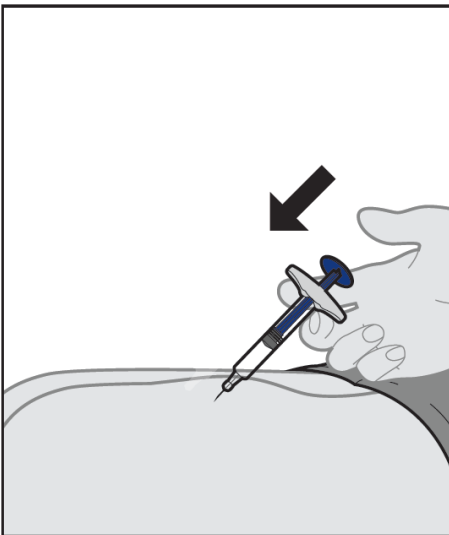
- **Nikoli ne** vlecite bata nazaj
- **Ne** odstranjujte pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Igle se **ne** dotikajte. V nasprotnem primeru lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.
- Na napolnjeno injekcijsko brizgo **ne** natikajte ponovno pokrovčka. Pokrovček takoj zavržite v vsebnik za ostre predmete.
- Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.



Slika I

9. Napolnjeno injekcijsko brizgo vstavite v mesto injiciranja.

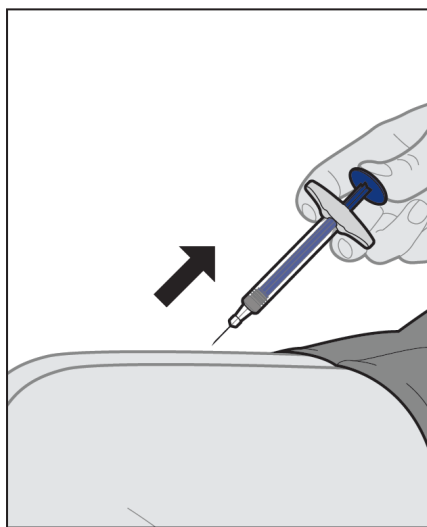
- a. Z eno roko nežno stisnite kožno gubo na mestu injiciranja.
- b. Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za telo in vstavite iglo do konca v kožno gubo pod kotom 45° s hitrim, kratkim gibom.



Slika J

10. Dajte si injekcijo

- a. Ko iglo vstavite, spustite kožno gubo.
 - b. Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je brizga prazna.
- Po začetku injiciranja **ne** spreminjajte položaja napolnjene injekcijske brizge.

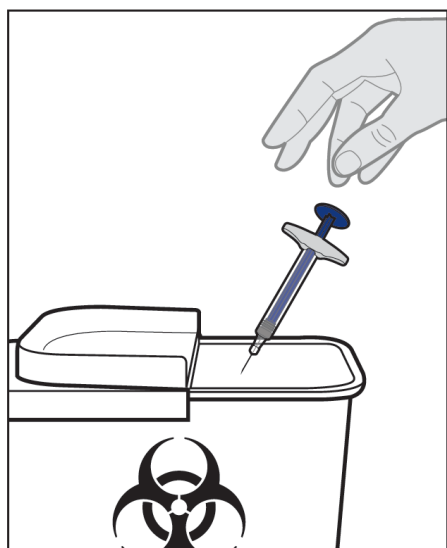


Slika K

11. Napolnjeno injekcijsko brizgo odstranite iz mesta injiciranja in poskrbite za mesto injiciranja

- a. Ko je napolnjena injekcijska brizga prazna, odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili.
- b. Na mesto injiciranja nežno pritisnite (ne drgnite) z vato ali gazo in po potrebi namestite lepilni povoj. Pojavi se lahko rahla krvavitev.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte ponovno.
- Igle se **ne** dotikajte in pokrovčka ne nameščajte nazaj na iglo.
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.



Slika L

12. Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** zamašite znova.

 - a. Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite v posebno posodo za odlaganje ostrih predmetov po navodilih svojega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.
 - b. Alkoholno blazinico in embalažo lahko odložite med gospodinjske odpadke.

- Vedno imejte napolnjeno injekcijsko brizgo in posebno posodo za odlaganje ostrih predmetov izven dosega otrok.