

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

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

## 1. HEITI LYFS

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

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

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

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.  
Tært og litlaust stungulyf, lausn

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Hukyndra ásamt metotrexati er ætlað til:

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

Nota má Hukyndra eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati.

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

#### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

##### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum*

Hukyndra er samhliða metotrexati ætlað til meðferðar á virkri sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri þegar svörun við einu eða fleiri sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur ekki verið

fullnægjandi. Nota má Hukyndra eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati (varðandi verkun einlyfjameðferðar sjá kafla 5.1). Adalimumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum yngri en 2 ára.

#### *Festumeinstengd liðagigt*

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

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

##### *Hryggikt*

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

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

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

#### Sóraliðbólga

Hukyndra er ætlað til meðferðar við virkri og versnandi sóraliðbólgu hjá fullorðnum þegar fyrri meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum hefur reynst ófullnægjandi. Í ljós hefur komið að adalimumab hægir á framgangi vefjaskemmda í liðum í útlimum, samkvæmt röntgenmyndum hjá sjúklingum með samhvarfar fjölliða undirtegundir sjúkdómsins (sjá kafla 5.1) og bætir starfsvirkni (physical function).

#### Sóri

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

#### Skellusóri hjá börnum

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

#### Crohns sjúkdómur

Hukyndra er ætlað til meðferðar við miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað fullri og viðunandi meðferð með barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfi, og þeim sem þola ekki slíka meðferð eða frábending er fyrir slíkri meðferð.

#### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

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

### Sáraristilbólga

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

### Sáraristilbólga hjá börnum

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

### Æðahjúpsbólga (uveitis)

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

### Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

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

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

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

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

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

Hukyndra er eingöngu fílanlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

### Skammtar

#### *Iktsýki*

Ráðlagður skammtur Hukyndra fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki er 40 mg af adalimumabi gefið aðra hverja viku sem stakur skammtur með inndælingu undir húð. Halda á meðferð með metotrexati áfram samtímis meðferð með Hukyndra.

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

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

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

#### Skammtahlé

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

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

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

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

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

#### *Sóri*

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

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

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

#### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga*

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

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

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

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

#### *Crohns sjúkdómur*

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

Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með inndælingu undir húð. Hafi sjúklingur hætt meðferð með Hukyndra og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Hukyndra að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Hukyndra að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

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

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

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

#### *Sáraristilbólga*

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

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

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

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að yfirleitt náist klínísk svörun innan 2-8 vikna meðferðar. Ekki skal halda Hukyndra meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

#### *Æðahjúpsbólga*

Ráðlagður skammtur af Hukyndra hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu er 80 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með adalimumabi einu og sér. Hefja má meðferð með Hukyndra í samsettri meðferð með barksterum og/eða með öðrum ónæmistemprandi lyfjum sem ekki eru líffræðileg. Barkstera sem gefnir eru í samsettri meðferð má minnka smám saman í samræmi við klínískar starfsvenjur þegar tvær vikur eru liðnar frá upphafi Hukyndra meðferðar.

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skammti.

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

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

### *Börn*

Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

## Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

### *Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum 2 ára og eldri*

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

### **Tafla 1. Hukyndra skammtar fyrir börn með sjálfvakta fjölliðagigt**

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

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

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

### *Festumeinstengd liðagigt*

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

### **Tafla 2. Hukyndra skammtar fyrir sjúklinga með festumeinstengda liðagigt**

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

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

## Sóraliðbólga og áslægur hryggbólgujúkdómur þ.m.t. hryggigt

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

## Skellusóri hjá börnum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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



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

| <b>Þyngd sjúklinga</b> | <b>Innleiðsluskammtur</b>   | <b>Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4</b> |
|------------------------|---|---|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2</li> </ul> <p>Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul>  | -                                       |
| ≥ 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li> </ul> <p>Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2</li> </ul> | 40 mg aðra hverja viku                  |

\* Hukyndra er eingöngu fáanlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en 40 mg skammt.

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

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

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

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

#### Sáraristilbólga hjá börnum

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

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

| <b>Þyngd sjúklings</b> | <b>Innleiðsluskammtur</b>  | <b>Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4*</b>                                   |
|------------------------|--|--|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi) og</li> <li>• 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg aðra hverja viku</li> </ul> |
| ≥ 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 (gefið sem fjórar 40 mg inndælingar á sama degi eða tvær 40 mg inndælingar á dag í tvo daga í röð) og</li> <li>• 80 mg í viku 2 (gefið sem tvær 40 mg inndælingar á sama degi)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg aðra hverja viku</li> </ul> |

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

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

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

## Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

**Tafla 6. Adalimumab skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu**

| <b>Þyngd sjúklings</b> | <b>Skammtaáætlun</b>                     |
|------------------------|--|
| < 30 kg                | -  |
| ≥ 30 kg                | 40 mg aðra hvetja viku ásamt metotrexati |

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

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

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

## Lyfjagjöf

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

Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking (sepsis) og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).
- Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

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

### Rekjanleiki

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

### Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Hukyndra. Þar sem brotthvarf adalimumabs getur tekið allt að fjóra mánuði skal halda áfram eftirliti allt til enda þess tímabils.

Ekki ætti að hefja meðferð með Hukyndra hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þar með taldar langvarandi eða staðbundnar sýkingar, fyrr en náðst hefur stjórn á sýkingunum. Hjá sjúklingum sem útsettir hafa verið fyrir berklum og sjúklingum sem hafa ferðast á svæðum þar sem mikil hætta er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu

(coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Hukyndra áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

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

#### *Alvarlegar sýkingar*

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

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

#### *Berklar*

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

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

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með Hukyndra (sjá kafla 4.3).

Í öllum tilfellum sem tilgreind eru hér fyrir neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð.

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal ráðfæra sig við sérfræðing á því sviði.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Hukyndra er hafin

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

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

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

#### *Aðrar tækifærissýkingar*

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

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

### Endurvirkjun lifrabólgu B

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

Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með Hukyndra, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir nægilega miklar upplýsingar um sjúklinga sem eru HBV berar, sem fá meðferð með veirulyfjum, samhliða meðferð með TNF-blokkum, til að hindra endurvirkjun HBV. Eigi endurvirkjun HBV sér stað skal hætta meðferð með Hukyndra og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

### Taugakerfi

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

### Ofnæmi

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

### Ónæmisbæling

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Áhrif á blóðmynd

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

## Bólusetningar

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

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

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

## Hjartabilun

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

## Sjálfsöfnæmi

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

## Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

## Skurðaðgerðir

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

## Teppa í smágirni

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

## Aldraðir

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

## Börn

Sjá kaflann „Bólusetningar“, hér að ofan.

## Hjálparefni með þekkta verkun

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

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

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

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

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

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

#### Konur á barneignaraldri

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

#### Meðganga

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

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

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

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

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

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

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

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

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

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

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



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

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

## Börn

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

### Tafla yfir aukaverkanir

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

**Tafla 7: Aukaverkanir**

| Líffæri                                 | Tíðni         | Aukaverkun   |
|---|---------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra* | Mjög algengar | Sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. sýkingar í neðri og efri öndunarvegi, lungnabólga, skútabólga, kokbólga, nefkoksbólga og lungnabólga af völdum herpesveiru)   |
|   | Algengar      | Almennar sýkingar (þar á meðal blóðsýking, hvítsveppasýking og inflúensa), sýkingar í þörmum (þ.m.t. maga- og garnabólga af völdum veirusýkingar), sýkingar í húð og mjúkvef (þ.m.t. naglgerðisbólga, húðbeðsbólga, hrúðurgeit, sinafellsbólga með drepri og ristill), sýkingar í eyra, sýkingar í munni (þ.m.t. áblásturssótt, áblástur í munni og tannsykingar), sýkingar í kynfærum (þ.m.t. sveppasýking í sköpum og leggöngum), sýkingar í þvaggfærum (þ.m.t. nýra- og skjóðubólga), sveppasýkingar, liðsýkingar |
|   | Sjaldgæfar    | Sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga), tækifærissýkingar og berklar (þ.m.t. þekjumygla (coccidiodomycosis), váfumygla (histoplasmosis) og <i>mycobacterium avium</i> complex sýking), bakteríusýkingar, augnsýkingar, sarpbólga <sup>1)</sup>  |

| <b>Líffæri</b>  | <b>Tíðni</b>     | <b>Aukaverkun</b>  |
|---|------------------|--|
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)* | Algengar         | Húðkrabbamein fyrir utan sortuæxli (þ.m.t. grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein), góðkynja æxli                              |
|   | Sjaldgæfar       | Eitilæxli**, æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein, lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli), sortuæxli**                              |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Hvítblæði <sup>1)</sup>  |
|   | Tíðni ekki þekkt | T-frumueitilæxli í lifur og milta <sup>1)</sup> , merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í húð) <sup>1)</sup> , Kaposi-sarkmein |
| Blóð og eitlar*   | Mjög algengar    | Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og kyrningaleysi), blóðleysi   |
|   | Algengar         | Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð   |
|   | Sjaldgæfar       | Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri   |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Blóðfrumnafæð  |
| Ónæmiskerfi*  | Algengar         | Ofnæmi (hypersensitivity), ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)  |
|   | Sjaldgæfar       | Sarklíki <sup>1)</sup> , æðabólga  |
|   | Mjög sjaldgæfar  | Bráðaofnæmi <sup>1)</sup>  |
| Efnaskipti og næring  | Mjög algengar    | Blóðfituhækkun   |
|   | Algengar         | Blóðkalíumlækkun, blóðþvagsýruhækkun, óeðlilegt natríum í blóði, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðfosfatskortur, vessaþurrð  |
| Geðræn vandamál   | Algengar         | Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi), kvíði, svefnleysi   |
| Taugakerfi*   | Mjög algengar    | Höfuðverkur  |
|   | Algengar         | Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun) mígreni, þrýstingur á taugarót  |

| Líffæri                            | Tíðni           | Aukaverkun  |
|------------------------------------|-----------------|---|
|                                    | Sjaldgæfar      | Heilablóðfall <sup>1)</sup> , skjálfti, taugakvilli   |
|                                    | Mjög sjaldgæfar | Heila- og mænusigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) <sup>1)</sup>                                      |
| Augu                               | Algengar        | Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga  |
|                                    | Sjaldgæfar      | tvísýni   |
| Eyru og vöfundarhús                | Algengar        | Svimi   |
|                                    | Sjaldgæfar      | Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum   |
| Hjarta*                            | Algengar        | hraðsláttur   |
|                                    | Sjaldgæfar      | Hjartadrep <sup>1)</sup> , hjartsláttartruflun, hjartabilun   |
|                                    | Mjög sjaldgæfar | hjartastopp   |
| Æðar                               | Algengar        | Háprýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll  |
|                                    | Sjaldgæfar      | Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga  |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti* | Algengar        | Astmi, mæði, hósti  |
|                                    | Sjaldgæfar      | Lungnablóðrek <sup>1)</sup> , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi <sup>1)</sup> |
|                                    | Mjög sjaldgæfar | Bandvefsmýndun í lungum <sup>1)</sup>   |
| Meltingarfæri                      | Mjög algengar   | Kviðverkir, ógleði og uppköst   |

| Líffæri                | Tíðni            | Aukaverkun  |
|------------------------|------------------|---|
|                        | Algengar         | Blæðingar frá meltingarvegi, meltingartruflanir, vélindabakflæði, sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur)  |
|                        | Sjaldgæfar       | Brisbólga, kyngingartregða, andlitsbjúgur   |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | Gatmyndun í þörmum <sup>1)</sup>  |
| Lifur og gall*         | Mjög algengar    | Aukning lifrarensíma  |
|                        | Sjaldgæfar       | Gallblöðrubólga og gallsteinar, fitulifur, aukið bilirúbín  |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | Lifrabólga endurvirkjun lifrabólgu B <sup>1)</sup> sjálfsnæmislifrabólga <sup>1)</sup>  |
|                        | Tíðni ekki þekkt | Lifrabilun <sup>1)</sup>  |
| Húð og undirhúð        | Mjög algengar    | Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)  |
|                        | Algengar         | Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á iljum (palmoplantar pustular psoriasis)) <sup>1)</sup> , ofsakláði, marmyndun (þ.m.t. purpuri), húðbólga (þ.m.t. exem), brotnar neglur, ofsviti, hárlos <sup>1)</sup> , kláði |
|                        | Sjaldgæfar       | Nætursviti, örmyndun  |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | Regnbogaroðasótt <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson heilkenni <sup>1)</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>1)</sup> , æðabólga í húð <sup>1)</sup> húðskæningur (lichenoid skin reaction) <sup>1)</sup>                                      |
|                        | Tíðni ekki þekkt | Versnun einkenna vöðvaþrota í húð <sup>1)</sup>   |
| Stoðkerfi og bandvefur | Mjög algengar    | Stoðkerfisverkir  |
|                        | Algengar         | Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði)   |
|                        | Sjaldgæfar       | Rákvöðvalýsa, rauðir úlfar  |

| Líffæri  | Tíðni           | Aukaverkun   |
|--|-----------------|--|
|  | Mjög sjaldgæfar | Heilkenni sem líkist rauðum úlfum <sup>1)</sup>  |
| Nýru og þvaggfæri                                  | Algengar        | Skert nýrnastarfsemi, blóðmiga   |
|  | Sjaldgæfar      | Næturmiga  |
| Æxlunarfæri og brjóst                              | Sjaldgæfar      | Ristruflanir   |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað* | Mjög algengar   | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)  |
|  | Algengar        | Brjóstverkur, bjúgur, hiti <sup>1)</sup>   |
|  | Sjaldgæfar      | Bólga  |
| Rannsóknaniðurstöður*                              | Algengar        | Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði |
|  | Ekki þekkt      | Þyngdaraukning <sup>2)</sup>   |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar         | Algengar        | Skert sárgræðsla   |

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

\*\* þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

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

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

#### Æðahjúpsbólga

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

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Aukaverkanir á íkomustað*

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

### *Sýkingar*

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

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

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

### *Illkynja sjúkdómar og illkynja eítílfrumufjölgun*

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

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

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

Frá markaðssetningu í janúar 2003 til desember 2010, þar sem einkum er um að ræða sjúklinga með iktsýki, er hlutfall illkynja sjúkdóma um það bil 2,7 fyrir hver 1.000 meðferðarár. Hlutföll sem greint

hefur verið frá fyrir húðkrabbamein sem ekki eru sortuæxli og fyrir eitilæxli, eru um það bil 0,2 og 0,3 fyrir hver 1.000 meðferðarar, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.4).

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

### *Sjálfsmótefni*

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

### *Lifur og gall*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

Eftir meðferð með adalimumab sást hröð minnkun á gildum efna sem tengjast bráðafasa bólgu (C-reactive prótein (CRP) og sökks (erythrocyte sedimentation rate, ESR)) og cytokina í sermi (IL-6), samanborið við upphafsgildi hjá sjúklingum með iktsýki. Eftir notkun adalimumabs kom einnig fram lækun gilda matrixmetalloproteinasa (MMP-1 og MMP-3) í sermi, sem valda vefjabreytingum sem



leiða til brjóskeyðingar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumab kom yfirleitt fram breyting til hins betra á blóðfræðilegum einkennum langvinnrar bólgu.

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

## Verkun og öryggi

### *Iktsýki*

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumab var metið í fimm tvíblindum samanburðarránsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði. Verkur á stungustað vegna adalimumab 40 mg/0,4 ml var metinn í tveimur slembuðum, blindum víxlránsóknum, yfir tvö tímabil, með virku samanburðarlyfi.

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

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

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

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

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

Í RA rannsóknum VI og VII var í hvorri fyrir sig lagt mat á 60 sjúklinga með í meðallagi til alvarlega virka iktsýki. Þeir voru  $\geq 18$  ára. Sjúklingar sem skráðir voru í rannsóknirnar voru annaðhvort að nota adalimumab 40 mg/0,8 ml og mátu meðaltal verks á stungustað a.m.k. 3 cm (á 0-10 cm sjónrænum kvarða (Visual Analogue Scale) eða höfðu ekki verið á líftæknilýfi og voru að hefja meðferð með

adalimumab 40 mg/0,4 ml. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af adalimumab 40 mg/0,8 ml eða adalimumab 40 mg/0,4 ml, fylgt eftir með stakri inndælingu af hinni meðferðinni í næsta skammti.

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

### ACR svörun

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Svörun samkvæmt myndgreiningu*

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

Í opnu RA III framhaldsrannsókninni, hélst hægari versnun vefjaskemmda í 8 og 10 ár hjá undirhópi sjúklinga. Eftir 8 ár var 81 af 207 sjúklingum sem í upphafi fékk meðferð með adalimumab 40 mg

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

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

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

<sup>a</sup>metotrexat

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

<sup>c</sup>Á grundvelli raðgreiningar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Lífsgæði og starfsvirkni*

Heilsutengd lífsgæði og starfsvirkni voru metin á fyrirfram skilgreinda fyrsta endapunkti RA rannsóknar III, í viku 52, með því að nota fötlunarstuðul HAQ (health assessment questionnaire) í upprunalegu samanburðarrannsóknunum fjórum. Allir skammtar/meðferðaráætlanir með adalimumab í öllum rannsóknunum fjórum sýndu tölfræðilega marktækt betri útkomu fötlunarstuðuls HAQ frá

upphafi og að 6. mánuði, samanborið við lyfleysu og í RA rannsókn III sást það sama í viku 52. Niðurstöður SFH-kannananna (short form health survey, SF 36) fyrir alla skammta/meðferðaráætlanir með adalimumab í öllum rannsóknunum fjórum styðja þessar niðurstöður með tölfræðilega marktæku PCS skori (physical component summary scores) ásamt tölfræðilega marktæku sársauka- og lífsþróttarskori (pain and vitality domain scores) fyrir 40 mg aðra hverja viku. Tölfræðilega marktækt minni þreyta, mæld með FACIT-skori (functional assessment of chronic illness therapy), kom fram í þeim þremur rannsóknum þar sem þetta var metið (RA rannsóknir I, III og IV).

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

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

#### Verkur á stungustað

Í samantekt á víxlrannsóknunum RA VI og VII var tölfræðilega marktækur munur á verk á stungustað strax eftir lyfjagjöf milli adalimumab 40 mg/0,8 ml og adalimumab 40 mg/0,4 ml (meðalskor skv. sjónrænum kvarða 0-10 cm var 3.7 cm á móti 1,2 cm,  $P < 0,001$ ). Þetta sýndi að miðgildi 84% minnkun á verk á stungustað.

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur

##### Hryggikt

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

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

**Tafla 12**  
**Verkunarsvörun í lyfleystýrðri hryggiktarrannsókn - Rannsókn I**  
**Minnkun einkenna**

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

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

<sup>a</sup> Mat á hryggikt.

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

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

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

#### Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísendinga um hryggikt, samkvæmt myndgreiningu

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

#### Rannsókn nr-axSpA I

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup> meðaltalsbreyting frá upphafsgildi

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Hömlun bólgu

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

#### Lífsgæði og starfsvirkni

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

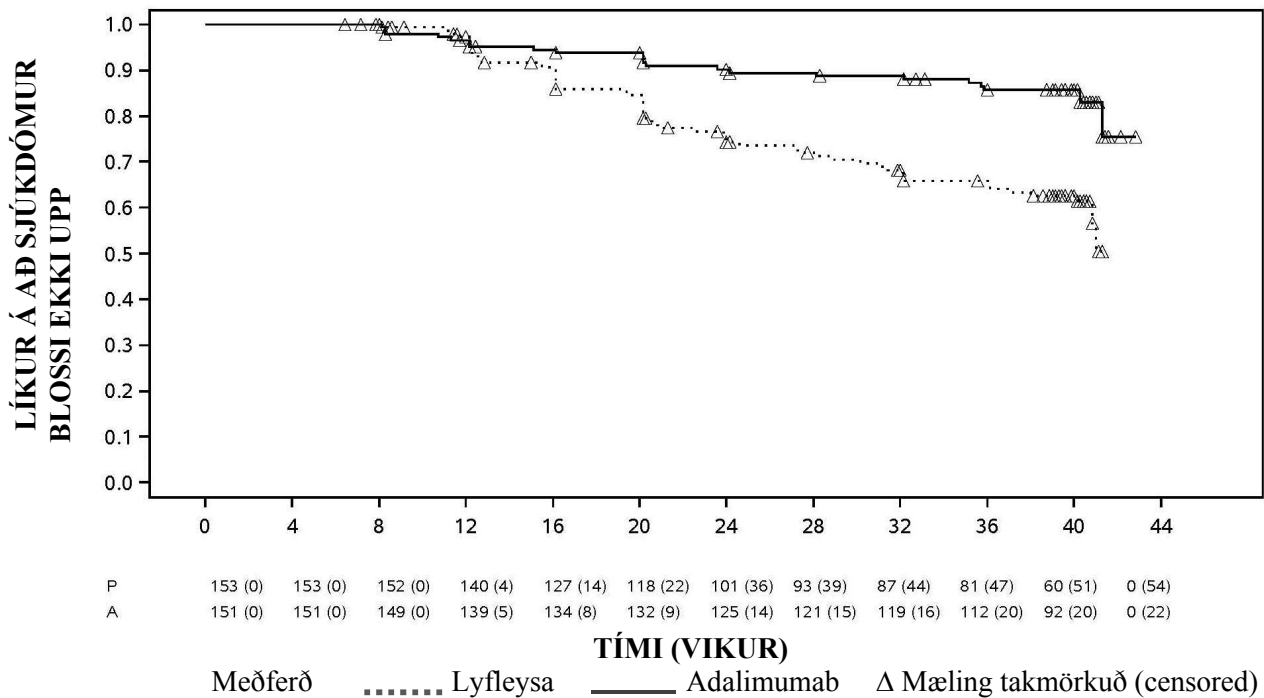
#### Rannsókn nr-axSpA II

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

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

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

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



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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

### Sóraliðbólga

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

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

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

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

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

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

N/A Á ekki við

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

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

Svörun samkvæmt myndgreiningu var metin í rannsóknunum á sóraliðbólgu. Myndgreining var gerð á höndum, úlnliðum og fótum við upphaf og í viku 24 á meðan rannsóknin var tvíblind og sjúklingar fengu adalimumab eða lyfleysu og í viku 48 í opnu rannsókninni þegar allir sjúklingar fengu

adalimumab. Notað var mTSS (modified Total Sharp Score) sem fól í sér fjær- og millikjúkuliði (þ.e. ekki sama TSS og var notað fyrir iktsýki).

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

Af þeim sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með adalimumab og sýndu ekki versnun við myndgreiningu frá upphafsgildi að viku 48 ( $n=102$ ) sýndu 84% áfram enga versnun samkvæmt myndgreiningu í 144 vikna meðferð.

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

### Sóri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

Í rannsókn HS-I (PIONEER-I) var lagt mat á 307 sjúklinga með 2 meðferðarlotum. Í hluta A fengu sjúklingar lyfleysu eða adalimumab í upphafsskammti 160 mg í viku 0, 80 mg í viku 2 og 40 mg vikulega frá og með viku 4 til viku 11. Samhliða notkun sýklalyfja var ekki leyfð meðan á

rannsókninni stóð. Eftir 12 vikna meðferð var sjúklingunum sem fengið höfðu adalimumab í hluta A slembiraðað aftur í hluta B í 1 af 3 meðferðarhópum (adalimumab 40 mg vikulega, adalimumab 40 mg aðra hverja viku eða lyfleysu frá viku 12 til viku 35). Sjúklingum, sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu í hluta A, var gefinn 40 mg skammtur af adalimumab vikulega í hluta B.

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

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

#### Klínísk svörun

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

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

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

|  | HS rannsókn I         |                           | HS rannsókn II      |                           |
|--|-----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
|  | Lyfleysa              | Adalimumab 40 mg vikulega | Lyfleysa            | Adalimumab 40 mg vikulega |
| HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu) <sup>a</sup>   | N=154<br>40 (26,0%)   | N = 153<br>64 (41,8%) *   | N=163<br>45 (27,6%) | N=163<br>96 (58,9%) ***   |
| ≥30% minnkun á verk í húð <sup>b</sup>   | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)     | N=111<br>23 (20,7%) | N=105<br>48 (45,7%) ***   |
| * $P < 0.05$ , *** $P < 0.001$ , adalimumab borið saman við lyfleysu.  |                       |                           |                     |                           |
| <sup>a</sup> Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.   |                       |                           |                     |                           |
| <sup>b</sup> Hjá sjúklingum með upphafsskor ≥3 eða hærra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 - 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér. |                       |                           |                     |                           |

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

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

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

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

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

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

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

#### *Crohns sjúkdómur*

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

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

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

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

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

117/276 sjúklingum úr CD rannsókn I og 272/777 sjúklingum úr CD rannsóknnum II og III var fylgt eftir í a.m.k. 3 ár af opinni meðferð með adalimumabi. 88 og 189 sjúklingar, í sömu röð, héldu áfram

að vera í sjúkdómshléi. Klínískri svörun (CR-100) var viðhaldið hjá 102 og 233 sjúklingum í sömu röð.

#### Lífsgæði

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

#### Sáraristilbólga

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

#### Tíðni sjúkrahúsinnlagna

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

#### Lífsgæði

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

#### Æðahjúpsbólga

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

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

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

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

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

#### Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumab samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 24). Báðar

rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumab á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 2).

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

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

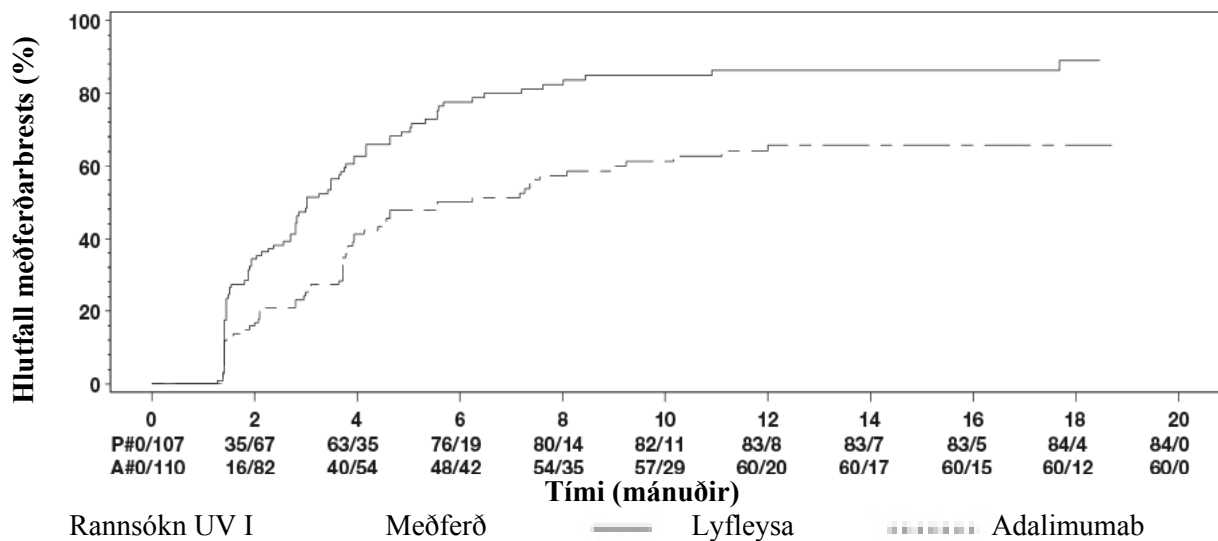
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

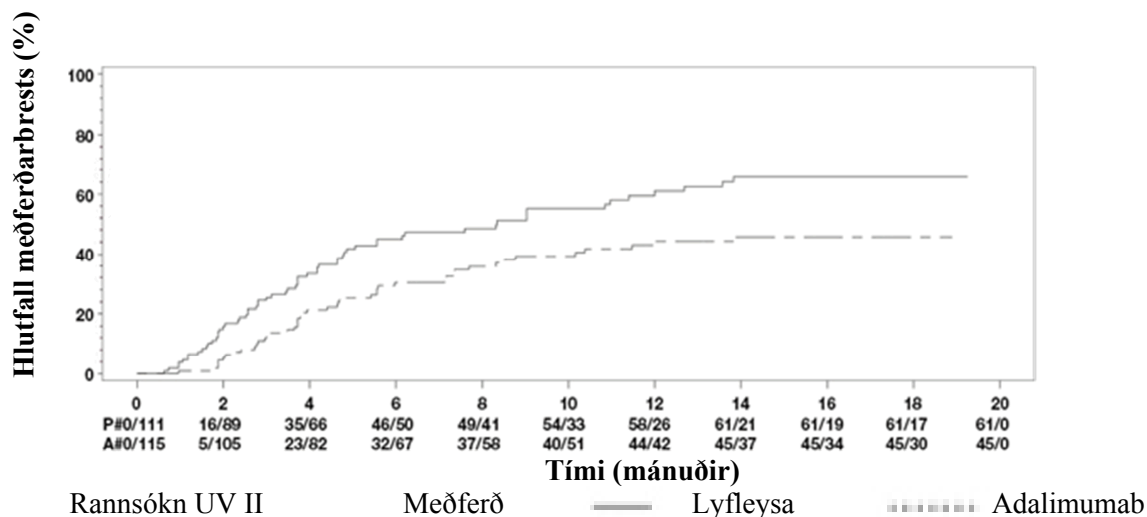
<sup>a</sup> Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

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

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

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





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

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

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

### Lífsgæði

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

### Ónæmingargeta

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

## Börn

### Sjálfvakin liðagigt hjá börnum

#### Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

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

#### pJIA I

Öryggi og verkun adalimumab var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri, rannsókn með samhlíða hópum hjá 171 barni (4-17 ára) með sjálfvaka fjölliðagigt. Í opna innleiðsluhlutanum voru sjúklingar flokkaðir í tvo hópa, þá sem voru meðhöndlaðir með metotrexati og þá sem ekki voru meðhöndlaðir með metotrexati. Sjúklingar sem voru í hópnum sem ekki fékk metotrexat höfðu annaðhvort aldrei fengið meðferð með metotrexati eða höfðu hætt á meðferð með metotrexati a.m.k. tveimur vikum fyrir gjöf rannsóknarlyfs. Sjúklingarnir voru áfram á stöðugum skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum og/eða prednisóni ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eða 10 mg/dag hámark). Í opna innleiðsluhlutanum fengu allir sjúklingarnir 24 mg/m<sup>2</sup> upp að hámarksskammti 40 mg adalimumab aðra hverja viku í 16 vikur. Dreifing eftir aldri sjúklinga og minnsta, miðgildis og hámarks skammti fengnum í opna innleiðsluhlutanum er sýnd í töflu 25.

**Tafla 25: Dreifing sjúklinga eftir aldri og skammti adalimumabs fengnum í opna innleiðsluhlutanum**

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

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

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

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

|                          |  |  |  |  |
|--------------------------|--|--|--|--|
| sjúkdómur blossom<br>upp |  |  |  |  |
|--------------------------|--|--|--|--|

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

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

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

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

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

### pJIA II

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

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

### Festumeinstengd liðagigt

Öryggi og verkun adalimumab var metin í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn hjá 46 börnum (6 til 17 ára) með miðlungs mikla festumeinstengda liðagigt. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab eða lyfleysu aðra hverja viku í 12 vikur. Á eftir tvíblindu hlutanum var opinn hluti þar sem sjúklingar fengu 24 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs allt að hámarki 40 mg adalimumab gefið undir húð aðra hverja viku í allt að 192 vikur aukalega. Aðalendapunktur var hlutfall breytinga í fjölda virkra liðamóta með liðagigt (bólga sem ekki er vegna afmyndunar eða liðamót með skerta hreyfingu auk verkja og/eða eymsla) frá grunnildi að 12. viku. Það náðist vegna fækkunar um að meðaltali 62,6% (88,9% að miðgildi) í adalimumab hópnum samanborið við 11,6% (50,0% að miðgildi) í lyfleysuhópnum. Bati í fjölda virkra liða með liðagigt hélst meðan á opna hlutanum stóð fram yfir 156. viku hjá 26 af 31 (84%) sjúklingi í adalimumab hópnum sem hélt áfram í rannsókninni. Meirihluti sjúklinga sýndi klínískan bata (samt ekki marktækan) í mati á öðrum endapunktum svo sem fjölda liða með festumein, fjölda aumra liða, fjölda bólginna liða, barna ACR svörun 50 og barna ACR 70 svörun.

### Skellusóri hjá börnum

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

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

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

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

<sup>a</sup> P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat  
<sup>b</sup> P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg samanborið við metotrexat

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

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglimum

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

### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

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

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

**Tafla 28: Viðhaldsskammtur**

| Þyngd sjúklings | Lágskammtur            | Hefðbundinn skammtur   |
|-----------------|------------------------|------------------------|
| $<$ 40 kg       | 10 mg aðra hverja viku | 20 mg aðra hverja viku |
| $\geq$ 40 kg    | 20 mg aðra hverja viku | 40 mg aðra hverja viku |

#### Verkun

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Sáraristilbólga hjá börnum*

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

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

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



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

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

#### Niðurstöður verkunar

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tafla 33: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI**

|                                     | <b>Vika 8</b>   |   |
|-------------------------------------|---|---|
|                                     | <b>Adalimumab<sup>a</sup></b><br>Að hámarki 160 mg í viku 0 / lyfleysa í viku 1<br>N=30 | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup></b><br>Að hámarki 160 mg í viku 0 og viku 1<br>N=47 |
| Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PUCAI | 10/30 (33,3%)   | 22/47 (46,8%)   |
| Klínísk svörun samkvæmt PUCAI       | 15/30 (50,0%)   | 32/47 (68,1%)   |

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

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

### Lífsgæði

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

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

### Æðahjúpsbólga hjá börnum

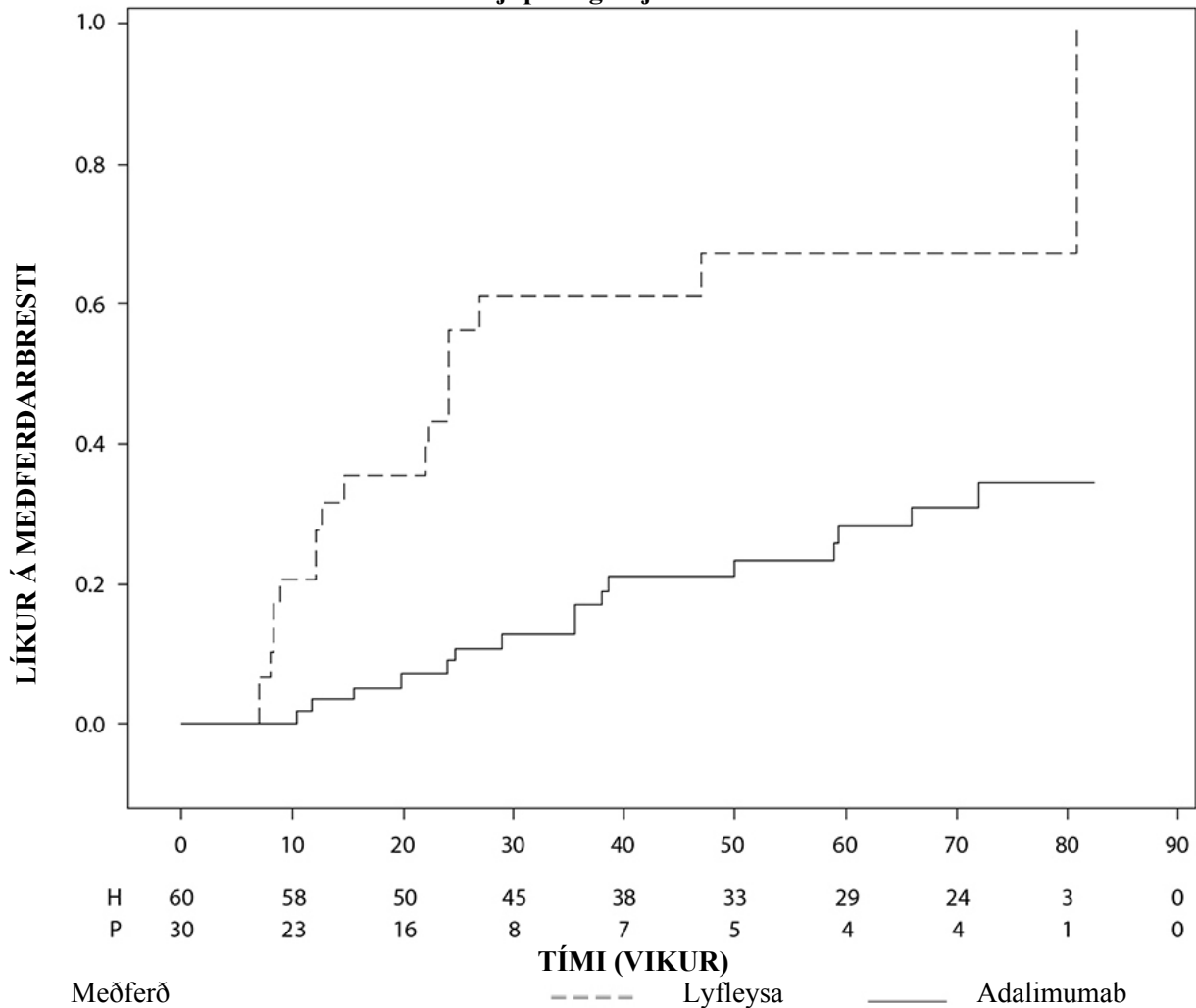
Öryggi og verkun adalimumab var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar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

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

### Klínísk svörun

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

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



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

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

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

Eftir gjöf 40 mg af adalimumabi aðra hverja viku undir húð hjá fullorðnum sjúklingum með iktsýki var lægsta þéttni við jafnvægi um 5 µg/ml (án samtímis notkunar metotrexats) og 8 til 9 µg/ml (við

samtímis notkun metotrexats). Lægsta þéttni adalimumabs í sermi við jafnvægi jókst um það bil í réttu hlutfalli við skammt eftir gjöf 20, 40 og 80 mg undir húð aðra hverja viku eða í hverri viku.

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

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

Eftir gjöf 24 mg/m<sup>2</sup> (að hámarki 40 mg) undir húð aðra hverja viku hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára með festumeinstengda liðagigt var meðaltal lægstu jafnvægisþéttni (gildi mæld í viku 24) adalimumabs í sermi 8,8 ± 6,6 µg/ml fyrir adalimumab án samhliða notkunar metotrexats og 11,8 ± 4,3 µg/ml með samhliða notkun metotrexats.

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

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

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

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

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

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

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

viku 4 var  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  hjá sjúklingum  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  hjá sjúklingum  $< 40$  kg (80/40 mg).

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

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

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

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

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

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

#### Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

Á grundvelli gagna úr klínískum rannsóknum hjá börnum með sjálfvakín liðagigt (sjálfvakín fjölliðagigt hjá börnum og festumeinstengda liðagigt) var staðfest samband milli útsetningar og svörunar milli plasmáþéttni og PedACR 50 svörunar. Sýnileg plasmáþéttni adalimumabs sem gefur helminginn af hámarks líkum á PedACR 50 svörun (EC50) var 3  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

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

#### Brotthvarf

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum á upplýsingum frá yfir 1.300 sjúklingum með iktsýki, leiddu í ljós tilhneigingu til aukinnar úthreinsunar adalimumabs með aukinni líkamsþyngd. Kyn og aldur virtust hafa óveruleg áhrif á úthreinsun adalimumabs eftir að leiðrétt hafði verið fyrir þyngdarmuni. Þéttni

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

### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Súkrósi  
Pólýsorbat 80  
Vatn fyrir stungulyf  
Saltsýra (til pH-stillingar)  
Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

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

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

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

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

Staka áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25 °C í allt að 30 sólarhringa samfleytt. Áfylltu sprautuna eða áfyllta lyfjapennann verður að verja gegn ljósi og farga ef hún eða hann eru ekki notuð innan 30 sólarhringa.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

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

0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu úr gleri af tegund I með áfastri 29 gauge nál, löngu fingurgripi og nálarhlíf og stimpli (brómbútýlgúmmi).

Pakkingastærðir: 1, 2 eða 6 áfylltar sprautur í PVC/PE þynnupakkningu, með 1, 2 eða 6 sprittþurrkum.

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

0,4 ml stungulyf, lausn í áfylltu inndælingarkerfi með nál (sjálfvirk inndæling) sem inniheldur áfyllta sprautu úr gleri af tegund I með áfastri 29 gauge nál og stimpil (brómbútýlgúmmi). Lyfjapenninn er inndælingarbúnaður sem haldið er á og er til nota einu sinni og förgunar að notkun lokinni.

Pakkingastærðir: 1, 2 eða 6 áfylltir lyfjapennar í PVC/PE þynnupakkningu, með 1, 2 eða 6 sprittþurrkum.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

EU/1/21/1589/001  
EU/1/21/1589/002  
EU/1/21/1589/003

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

EU/1/21/1589/004  
EU/1/21/1589/005  
EU/1/21/1589/006

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2021

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

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



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

## 1. HEITI LYFS

Hukyndra 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).  
Tært og litlaust stungulyf, lausn

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Hukyndra ásamt metotrexati er ætlað til:

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

Nota má Hukyndra eitt og sér ef sjúklingurinn þolir ekki metotrexat eða þegar ekki á við að halda áfram meðferð með metotrexati.

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

#### Sóri

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

## Crohns sjúkdómur

Hukyndra er ætlað til meðferðar við miðlungs til alvarlega virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað fullri og viðunandi meðferð með barksterum og/eða ónæmisbælandi lyfi, og þeim sem þola ekki slíka meðferð eða frábending er fyrir slíkri meðferð.

## Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

## Sáraristilbólga

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

## Sáraristilbólga hjá börnum

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

## Æðahjúpsbólga (uveitis)

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

## Æðahjúpsbólga (uveitis) hjá börnum

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

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

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

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

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

Hukyndra er eingöngu fáanlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

## Skammtar

### *Iktsýki*

Ráðlagður skammtur Hukyndra fyrir fullorðna sjúklinga með iktsýki er 40 mg af adalimumabi gefið aðra hverja viku sem stakur skammtur með inndælingu undir húð. Halda á meðferð með metotrexati áfram samtímis meðferð með Hukyndra.

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

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

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

### Sóri

Ráðlagður skammtur af Hukyndra fyrir fullorðna er 80 mg upphafsskammtur gefinn undir húð, fylgt eftir með 40 mg gefnum undir húð aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu og/eða í áfylltum lyfjapenna er fánlegt fyrir viðhaldsskammt.

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

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

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

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

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

### Crohns sjúkdómur

Ráðlagður skammtur við innleiðingu meðferðar með Hukyndra hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlega virkan Crohns sjúkdóm er 80 mg í viku 0, sem fylgt er eftir með 40 mg í viku 2. Ef þörf er fyrir hraðari svörun við meðferð má gefa 160 mg í viku 0 (gefið sem tvær 80 mg

innþælingar á sama deginum eða sem ein 80 mg innþæling á dag tvo daga í röð) sem fylgt er eftir með 80 mg í viku 2, að því gefnu að höfð sé í huga aukin hætta á aukaverkunum við innleiðingu meðferðarinnar.

Að lokinni innleiðingu meðferðar er ráðlagður skammtur 40 mg aðra hverja viku, með innþælingu undir húð. Hafi sjúklingur hætt meðferð með Hukyndra og einkenni sjúkdómsins koma fram að nýju, má gefa Hukyndra að nýju. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með Hukyndra að nýju, þegar liðið hafa meira en 8 vikur frá síðasta skammti.

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

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

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

#### Sáraristilbólga

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

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

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

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að yfirleitt náist klínísk svörun innan 2-8 vikna meðferðar. Ekki skal halda Hukyndra meðferð áfram hjá þeim sjúklingum sem ekki svara meðferðinni að þessum tíma liðnum.

#### Æðahjúpsbólga

Ráðlagður skammtur af Hukyndra hjá fullorðnum sjúklingum með æðahjúpsbólgu er 80 mg upphafsskammtur, fylgt eftir með 40 mg gefnum aðra hverja viku, einni viku eftir að upphafsskammtur er gefinn. Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu og/eða í áfylltum lyfjapenna er fánlegt fyrir viðhaldsskammt. Takmörkuð reynsla er af því að hefja meðferð með adalimumabi einu og sér. Hefja má meðferð með Hukyndra í samsettri meðferð með barksterum og/eða með öðrum ónæmistemprandi lyfjum sem ekki eru líffræðileg. Barkstera sem gefnir eru í samsettri meðferð má minnka smám saman í samræmi við klínískar starfsvenjur þegar tvær vikur eru liðnar frá upphafi Hukyndra meðferðar.

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

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skammti.

### Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

### Börn

Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

### Skellusóri hjá börnum

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Crohns sjúkdómur hjá börnum

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

**Tafla 1. Adalimumab skammtar fyrir börn með Crohns sjúkdóm**

| <b>Þyngd sjúklinga</b> | <b>Innleiðsluskammtur</b>  | <b>Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4</b> |
|------------------------|--|---|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg í viku 0 og 20 mg í viku 2</li></ul> <p>Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li></ul> |   |
| ≥ 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg í viku 0 og 40 mg í viku 2</li></ul>   | 40 mg aðra hverja                       |

| <b>Þyngd sjúklinga</b> | <b>Innleiðsluskammtur</b>  | <b>Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4</b> |
|------------------------|--|---|
|                        | Ef þörf er á hraðri svörun, en hafa þarf í huga aukna hættu á aukaverkunum við notkun stærri skammta við innleiðingu meðferðarinnar, má nota eftirfarandi skammt:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 og 80 mg í viku 2</li> </ul> | viku                                    |

\*Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt.

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

- $\geq 40$  kg: 40 mg í hverri viku eða 80 mg aðra hverja viku

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

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

Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra börnum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

### Sáraristilbólga hjá börnum

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

**Tafla 2. Adalimumab skammtar fyrir börn með sáraristilbólgu**

| <b>Þyngd sjúklings</b> | <b>Innleiðsluskammtur</b>  | <b>Viðhaldsskammtur Byrjar í viku 4*</b>                                   |
|------------------------|--|--|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg í viku 0 (gefið sem ein 80 mg inndæling) og</li> <li>• 40 mg í viku 2 (gefið sem ein 40 mg inndæling)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg aðra hverja viku</li> </ul> |
| $\geq 40$ kg           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg í viku 0 (gefið sem tvær 80 mg inndælingar á sama degi eða ein 80 mg inndæling á dag í tvo daga í röð) og</li> <li>• 80 mg í viku 2 (gefið sem ein 80 mg inndæling)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg aðra hverja viku</li> </ul> |

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

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

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

### Æðahjúpsbólga hjá börnum

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

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

**Tafla 3. Adalimumab skammtar fyrir börn með æðahjúpsbólgu**

| <b>Þyngd sjúklings</b> | <b>Skammtaáætlun</b>                     |
|------------------------|--|
| < 30 kg                | -  |
| ≥ 30 kg                | 40 mg aðra hverja viku ásamt metotrexati |

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

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

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

### Lyfjagjöf

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

Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt. Ef þörf er á annarri skammtastærð skal nota önnur adalimumab lyf sem bjóða upp á þann kost.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkir berklar eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking (sepsis) og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).
- Í meðallagi alvarleg til alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4).

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

#### Rekjanleiki

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

#### Sýkingar

Sjúklingar sem taka TNF-blokka eru móttækilegri fyrir alvarlegum sýkingum. Skert lungnastarfsemi getur aukið hættuna á að fá sýkingar. Fylgjast verður því náið með sýkingum hjá sjúklingum, að berklum meðtöldum, fyrir, á meðan og eftir meðferð með Hukyndra. Þar sem brotthvarf adalimumabs getur tekið allt að fjóra mánuði skal halda áfram eftirliti allt til enda þess tímabils.

Ekki ætti að hefja meðferð með Hukyndra hjá sjúklingum með virkar sýkingar, þar með taldar langvarandi eða staðbundnar sýkingar, fyrr en náðst hefur stjórn á sýkingunum. Hjá sjúklingum sem útsettir hafa verið fyrir berklum og sjúklingum sem hafa ferðast á svæðum þar sem mikil hætta er á berklasýkingu eða landlægum sveppasýkingum eins og váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis) þarf að meta áhættu og kosti meðferðar með Hukyndra áður en meðferð er hafin (sjá *Aðrar tækifærissýkingar*).

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

### *Alvarlegar sýkingar*

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

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

### *Berklar*

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

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

Ef virkir berklar greinast má ekki hefja meðferð með Hukyndra (sjá kafla 4.3).

Í öllum tilfellum sem tilgreind eru hér fyrir neðan skal meta vandlega ávinning/áhættu af meðferð.

Ef grunur um dulda berkla vaknar skal ráðfæra sig við sérfræðing á því sviði.

Ef duldir berklar greinast á að hefja viðeigandi fyrirbyggjandi berklameðferð í samræmi við gildandi leiðbeiningar á hverjum stað, áður en meðferð með Hukyndra er hafin.

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

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

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

### *Aðrar tækifærissýkingar*

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

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



## Endurvirkjun lifrabólgu B

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

Fylgjast skal náð með HBV berum sem þurfa meðferð með Hukyndra, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir nægilega miklar upplýsingar um sjúklinga sem eru HBV berar, sem fá meðferð með veirulyfjum, samhliða meðferð með TNF-blokkum, til að hindra endurvirkjun HBV. Eigi endurvirkjun HBV sér stað skal hætta meðferð með Hukyndra og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

## Taugakerfi

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

## Ofnæmi

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

## Ónæmisbæling

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

## Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun (lymphoproliferative disorders)

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

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

er hægt að útiloka hættu á myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglingum á meðferð með TNF-blokkum.

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

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

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

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

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

### Áhrif á blóðmynd

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

### Bólusetningar

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

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

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

### Hjartabilun

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

### Sjálfsöfnæmi

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

### Samtímis gjöf sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfja eða TNF-blokka

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

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

### Skurðaðgerðir

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

### Teppa í smágirni

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

### Aldraðir

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

### Börn

Sjá kaflann „Bólusetningar“, hér að ofan.

## Hjálparefni með þekkta verkun

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

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

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

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

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

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

#### Konur á barneignaraldri

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

#### Meðganga

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

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

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

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

Adalimumab getur farið yfir fylgju og borist í sermi ungbarna mæðra, sem fá adalimumab á meðgöngu. Þar af leiðandi geta þessi ungbörn verið aukinni hættu á að fá sýkingar. Ekki er mælt með

Því að gefa ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir adalimumabi í móðurkviði lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 5 mánuði eftir síðasta adalimumabskammt á meðgöngu.

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

Forklínískar upplýsingar um áhrif adalimumabs á frjósemi liggja ekki fyrir.

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

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

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

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

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

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

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

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

### Börn

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

## Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu og eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni í töflu 4 hér á eftir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $\leq 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Hæsta tíðni sem sést hefur við hinum mismunandi ábendingum hefur verið innifalin. Stjarna (\*) er sýnd í dálkinum Líffæri ef frekari upplýsingar er að finna annars staðar í köflum 4.3, 4.4 og 4.8.

**Tafla 4: Aukaverkanir**

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

| Líffæri              | Tíðni            | Aukaverkun  |
|----------------------|------------------|---|
|                      | Sjaldgæfar       | Eitilæxli**,<br>æxli í líffærum (þ.m.t. brjóstakrabbamein,<br>lungnaæxli og æxli í skjaldkirtli),<br>sortuæxli**                                      |
|                      | Mjög sjaldgæfar  | Hvítblæði <sup>1)</sup>   |
|                      | Tíðni ekki þekkt | T-frumueitilæxli í lifur og milta <sup>1)</sup> ,<br>merkel-frumu krabbamein (taugainnkirtlaæxli í<br>húð) <sup>1)</sup> ,<br>Kaposi-sarkmein         |
| Blóð og eitlar*      | Mjög algengar    | Hvítfrumnafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð og<br>kyrningaleysi),<br>blóðleysi  |
|                      | Algengar         | Hvítfrumnafjölgun,<br>blóðflagnafæð   |
|                      | Sjaldgæfar       | Sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri  |
|                      | Mjög sjaldgæfar  | Blóðfrumnafæð   |
| Ónæmiskerfi*         | Algengar         | Ofnæmi (hypersensitivity),<br>ofnæmi (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)  |
|                      | Sjaldgæfar       | Sarklíki <sup>1)</sup> ,<br>æðabólga  |
|                      | Mjög sjaldgæfar  | bráðaofnæmi <sup>1)</sup>   |
| Efnaskipti og næring | Mjög algengar    | Blóðfituhækkun  |
|                      | Algengar         | Blóðkalíumlækkun,<br>blóðþvagsýruhækkun,<br>óeðlilegt natríum í blóði,<br>blóðkalsíumlækkun,<br>blóðsykurshækkun,<br>blóðfosfatskortur,<br>vessaþurrð |
| Geðræn vandamál      | Algengar         | Skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi),<br>kvíði,<br>svefnleysi  |
| Taugakerfi*          | Mjög algengar    | Höfuðverkur   |
|                      | Algengar         | Náladofi (þ.m.t. snertiskynsminnkun),<br>mígreni,<br>þrýstingur á taugarót  |
|                      | Sjaldgæfar       | Heilablóðfall <sup>1)</sup> ,<br>skjálfti,<br>taugakvilli   |

| Líffæri                            | Tíðni           | Aukaverkun  |
|------------------------------------|-----------------|---|
|                                    | Mjög sjaldgæfar | Heila- og mænisigg, afmýlingarraskanir (t.d. sjóntaug, Guillain-Barré heilkenni) <sup>1)</sup>                                      |
| Augu                               | Algengar        | Sjóntruflanir, tárubólga, hvarmabólga, augnbólga  |
|                                    | Sjaldgæfar      | Tvísýni   |
| Eyru og völundarhús                | Algengar        | Svimi   |
|                                    | Sjaldgæfar      | Heyrnarleysi, suð fyrir eyrum   |
| Hjarta*                            | Algengar        | Hraðsláttur   |
|                                    | Sjaldgæfar      | Hjartadrep <sup>1)</sup> , hjartsláttartruflun, hjartabilun   |
|                                    | Mjög sjaldgæfar | Hjartastopp   |
| Æðar                               | Algengar        | Háþrýstingur, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, margúll  |
|                                    | Sjaldgæfar      | Ósæðargúll, slagæðastífla, segabláæðabólga  |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti* | Algengar        | Astmi, mæði, hósti  |
|                                    | Sjaldgæfar      | Lungnablóðrek <sup>1)</sup> , millivefslungnasjúkdómur, langvinn lungnateppa, lungnabólga (pneumonitis), fleiðruvökvi <sup>1)</sup> |
|                                    | Mjög sjaldgæfar | Bandvefsmýndun í lungum <sup>1)</sup>   |
| Meltingarfæri                      | Mjög algengar   | Kviðverkir, ógleði og uppköst   |
|                                    | Algengar        | Blæðingar frá meltingarvegi, meltingartruflanir, vélindabakflæði, sicca heilkenni (augn- og munnþurrkur)                            |



| Líffæri                | Tíðni            | Aukaverkun  |
|------------------------|------------------|---|
|                        | Sjaldgæfar       | Brisbólga,<br>kyngingartregða,<br>andlitsbjúgur   |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | Gatmyndun í þörmum <sup>1)</sup>  |
| Lifur og gall*         | Mjög algengar    | Aukning lifrarensíma  |
|                        | Sjaldgæfar       | Gallblöðrubólga og gallsteinar,<br>fitulifur,<br>aukið bilirúbín  |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | Lifrabólga<br>endurvirkjun lifrabólgu B <sup>1)</sup><br>sjálfsmæmislifrabólga <sup>1)</sup>  |
|                        | Tíðni ekki þekkt | Lifrabilun <sup>1)</sup>  |
| Húð og undirhúð        | Mjög algengar    | Útbrot (þ.m.t. flagnandi útbrot)  |
|                        | Algengar         | Versnun eða ný tilvik sóra (m.a.sóri í lófum og á<br>iljum (palmoplantar pustular psoriasis)) <sup>1)</sup> ,<br>ofsakláði,<br>marmyndun (þ.m.t. purpuri),<br>húðbólga (þ.m.t. exem),<br>brotnar neglur,<br>ofsviti,<br>hárlós <sup>1)</sup> ,<br>kláði |
|                        | Sjaldgæfar       | Nætursviti,<br>örmyndun   |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | Regnbogaroðasótt <sup>1)</sup><br>Stevens-Johnson heilkenni <sup>1)</sup> ,<br>ofnæmisjúgur <sup>1)</sup> ,<br>æðabólga í húð <sup>1)</sup><br>húðskæningur (lichenoid skin reaction) <sup>1)</sup>   |
|                        | Tíðni ekki þekkt | Versnun einkenna vöðvaþrota í húð <sup>1)</sup>   |
| Stoðkerfi og bandvefur | Mjög algengar    | Stoðkerfisverkir  |
|                        | Algengar         | Vöðvakrampar (þ.m.t. hækkaður kreatínfosfókínasi í<br>blóði)  |
|                        | Sjaldgæfar       | Rákvöðvalýsa,<br>rauðir úlfar   |
|                        | Mjög sjaldgæfar  | heilkenni sem líkist rauðum úlfum <sup>1)</sup>   |
| Nýru og þvagfæri       | Algengar         | Skert nýrnastarfsemi,<br>blóðmiga   |

| Líffæri  | Tíðni         | Aukaverkun   |
|--|---------------|--|
|  | Sjaldgæfar    | næturmiga  |
| Æxlunarfæri og brjóst                              | Sjaldgæfar    | Ristruflanir   |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað* | Mjög algengar | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. roðapöt á stungustað)  |
|  | Algengar      | Brjóstverkur, bjúgur, hiti <sup>1)</sup>   |
|  | Sjaldgæfar    | bólga.   |
| Rannsóknaniðurstöður*                              | Algengar      | Storku- og blæðingakvillar (þ.m.t. lengri blóðstorknunartími (aPTT), niðurstaða sjálfsmótefnaprófs jákvæð (þ.m.t. tvístrengja DNA mótefni), hækkaður laktatdehýdrogenasi í blóði |
|  | Ekki þekkt    | Þyngdaraukning <sup>2)</sup>   |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar         | Algengar      | Skert sáragræðsla  |

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

\*\* þar á meðal opnar framhaldsrannsóknir

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

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

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

### Æðahjúpsbólga

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

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Aukaverkanir á íkomustað*

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

#### *Sýkingar*

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

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

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

#### *Illkynja sjúkdómar og illkynja eitilfrumufjölgun*

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

Engir illkynja sjúkdómar komu fram hjá 60 börnum við útsetningu sem var 58,4 sjúklingaár í ránsókn á adalimumab hjá börnum með æðahjúpsbólgu.

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

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

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

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

### *Sjálfsmótefni*

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

### *Lifur og gall*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

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

Hröð minnkun á CRP gildum sást einnig hjá börnum með sjálfvakta fjölliðagigt, sjúklingum með Crohns sjúkdóm sáraristilbólgu og graftarmyndandi svitakirtlabólgu eftir meðferð með adalimumab.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sást fækkun frumna sem tjá bólgumerki í ristli, þar með talið marktæk minnkun á tjáningu TNF $\alpha$ . Rannsóknir með holsjá á slímhúð þarma hafa sýnt bata í slímhúð hjá sjúklingum á meðferð með adalimumabi.

### Verkun og öryggi

#### *Iktsýki*

Í öllum klínísku rannsóknunum á iktsýki var adalimumab rannsakað hjá yfir 3.000 sjúklingum. Verkun og öryggi adalimumab var metið í fimm tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembivali. Sumir sjúklingar fengu meðferð í allt að 120 mánuði. Verkur á stungustað vegna adalimumab 40 mg/0,4 ml var metinn í tveimur slembuðum, blindum víxlrannsóknum, yfir tvö tímabil, með virku samanburðarlyfi

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

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

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

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

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

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

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

#### ACR svörun

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

**Tafla 5: ACR svörun í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (hlutfall sjúklinga)**

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

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotrexat.

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

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

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

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

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

Í RA rannsókn V hjá sjúklingum með iktsýki á byrjunarstigi, sem ekki höfðu fengið metotrexat, hafði samsett meðferð með adalimumab og metotrexati í för með sér hraðari og marktækt meiri ACR svörun en metotrexat eitt sér og adalimumab eitt sér, eftir 52 vikur, og svörun hélst út viku 104 (sjá töflu 6).

**Tafla 6: ACR svörun í RA rannsókn V (hlutfall sjúklinga)**

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

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

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

#### Svörun samkvæmt myndgreiningu

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

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



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

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

<sup>a</sup>metotrexat

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

<sup>c</sup>Á grundvelli raðgreiningar.

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

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

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

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

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

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

c. p-gildi úr þöruðum samanburði á meðferð með adalimumab einu sér og metotrexati einu sér, með Mann-Whitney U prófi.

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

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

#### Lífsgæði og starfsvirkni

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

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

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

#### Verkur á stungustað

Í samantekt á víxlrannsóknunum RA VI og VII var tölfraðilega marktækur munur á verk á stungustað strax eftir lyfjagjöf milli adalimumab 40 mg/0,8 ml og adalimumab 40 mg/0,4 ml (meðalskor skv. sjónrænum kvarða 0-10 cm var 3.7 cm á móti 1,2 cm,  $P < 0,001$ ). Þetta sýndi að miðgildi 84% minnkun á verk á stungustað.

#### *Sóri*

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

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

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

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

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

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

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

**Tafla 10: Sórarannsókn II (CHAMPION) Verkun eftir 16 vikur**

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

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

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

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

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

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

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

Í sórarannsókn IV voru borin saman öryggi og verkun adalimumab til samanburðar við lyfleysu hjá 217 sjúklingum með í meðallagi mikinn til mikinn naglasóra. Sjúklingar fengu 80 mg upphafsskammt af adalimumab sem fylgt var eftir með 40 mg aðra hverja viku (sem hófst viku eftir upphafsskammtinn) eða lyfleysu í 26 vikur sem fylgt var eftir með opinni adalimumab meðferð í 26 vikur til viðbótar. Naglasóri var metinn samkvæmt aðlöguðum alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), PGA-skori fyrir naglasóra (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) og alvarleikastuðli fyrir naglasóra (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (sjá töflu 11). Adalimumab sýndi meðferðarávinning í naglasóra sem náði til mismunandi mikils húðsvæðis (BSA $\geq$ 10% (60% sjúklinga) og BSA<10% og  $\geq$ 5% (40% sjúklinga)).

**Tafla 11: Sórarannsókn IV útkoma hvað varðar verkun eftir 16, 26 og 52 vikur**

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

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

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

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

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

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

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

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

#### Klínísk svörun

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

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

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

|  | HS rannsókn I         |                           | HS rannsókn II       |                           |
|--|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
|  | Lyfleysa              | Adalimumab 40 mg vikulega | Lyfleysa             | Adalimumab 40 mg vikulega |
| HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; klínísk svörun graftarmyndandi svitakirtlabólgu) <sup>a</sup>   | N=154<br>40 (26,0%)   | N = 153<br>64 (41,8%) *   | N= 163<br>45 (27,6%) | N= 163<br>96 (58,9%) ***  |
| ≥30% minnkun á verk í húð <sup>b</sup>   | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)     | N= 111<br>23 (20,7%) | N= 105<br>48 (45,7%) ***  |
| * $P < 0.05$ , *** $P < 0.001$ , adalimumab borið saman við lyfleysu.  |                       |                           |                      |                           |
| <sup>a</sup> Hjá öllum sjúklingum sem var slembiraðað.   |                       |                           |                      |                           |
| <sup>b</sup> Hjá sjúklingum með upphafsskor ≥3 eða hærra í mati á verk í húð tengdum graftarmyndandi svitakirtlabólgu, byggt á tölulegum kvarða 0 - 10; 0 = enginn verkur í húð, 10 = verkur í húð eins slæmur og hægt er að ímynda sér. |                       |                           |                      |                           |

Meðferð með adalimumab 40 mg vikulega minnkaði marktækt hættuna á versnun graftarkýla og fistla sem láku. Um það bil tvöfalt hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu fyrstu 12 vikurnar í

rannsóknnum HS-I og HS-II, borið saman við þá sem fengu adalimumab, fann fyrir versnun graftarkýla (23% borið saman við 11,4%) og fistla sem láku (30,0% borið saman við 13,9%).

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

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

**Tafla 13: Hlutfall sjúklinga<sup>a</sup> sem náðu HiSCR<sup>b</sup> í viku 24 og 36 eftir endurröðun í meðferð frá vikulegu adalimumab í viku 12**

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

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

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

#### Crohns sjúkdómur

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

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

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

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

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

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

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Lífsgæði

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

#### Sáraristilbólga

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

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

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

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

Niðurstöður úr öllum hópum í UC-II rannsókninni eru sýndar í töflu 16.

**Tafla 16: Svörun, sjúkdómshlé og bati slímhúðar í UC-II rannsókninni (hlutfall sjúklinga)**

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

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

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

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

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

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



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

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

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

#### Tíðni sjúkrahúsinnlagna

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

#### Lífsgæði

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

#### Æðahjúpsbólga

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

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

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

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

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

#### Klínísk svörun

Niðurstöður beggja rannsókna sýndu tölfræðilega marktæka minnkun hættu á meðferðarbresti hjá sjúklingum meðhöndluðum með adalimumab samanborið við sjúklinga á lyfleysu (sjá töflu 17). Báðar

rannsóknir sýndu snemmbúin og viðvarandi áhrif adalimumab á hlutfall meðferðarbrests samanborið við lyfleysu (sjá Mynd 1).

**Tafla 17: Tími til meðferðarbrests í rannsóknum UV I og UV II**

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

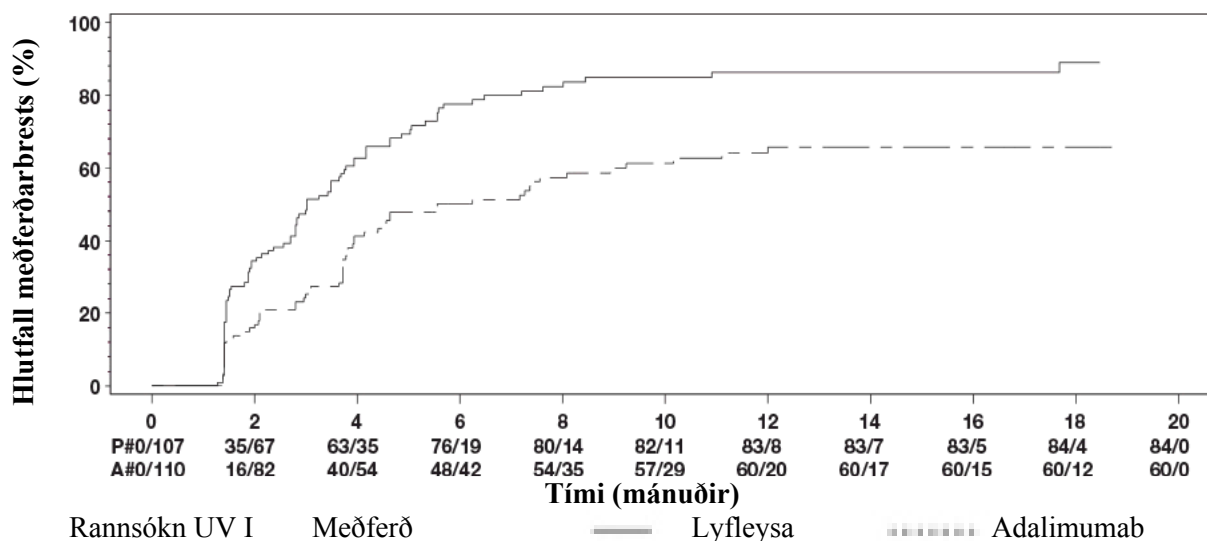
Athugið: Meðferðarbrestur við eða eftir viku 6 (Rannsókn UV I), eða við eða eftir viku 2 (Rannsókn UV II), var talið sem tilvik. Þeir sem hættu vegna annarra ástæðna en meðferðarbrests voru ekki hafðir með í útreikningum frá þeim tíma sem þeir hættu.

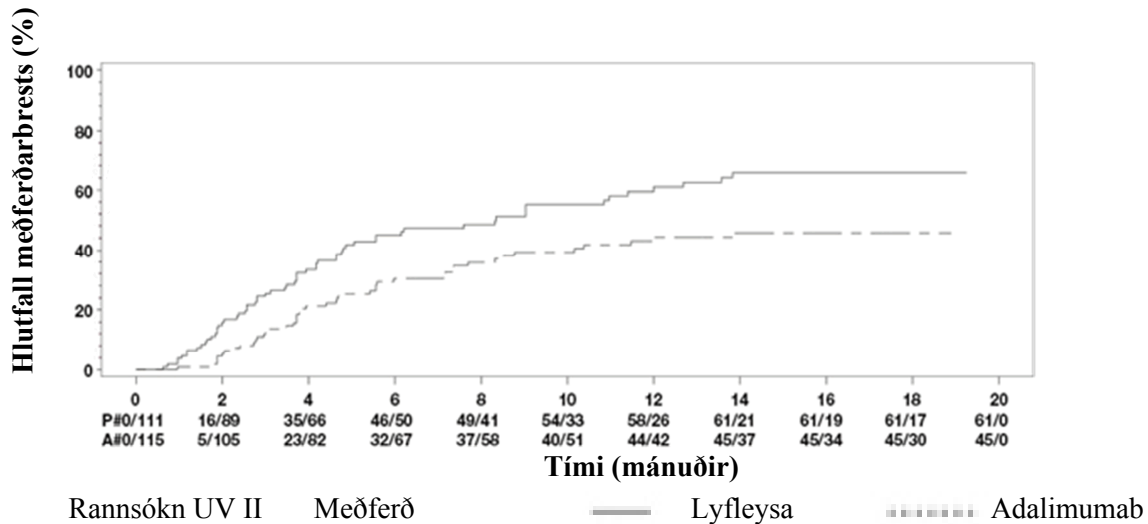
<sup>a</sup> Áhættuhlutfall fyrir adalimumab samanborið við lyfleysu úr aðhvarfsgreiningu á hlutfallslegum hættum með meðferð sem þátt.

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

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

**Mynd 1: Kaplan-Meier gröf samantekt á tíma til meðferðarbrests við eða eftir viku 6 (rannsókn UV I) eða vika 2 (Rannsókn UV II)**





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

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

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

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

### Lífsgæði

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

### Ónæmingargeta

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

### Börn

#### *Graftarmyndandi svitakirtlabólga hjá unglíngum*

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á adalimumab hjá sjúklingum á unglíngsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu. Áætluð verkun adalimumabs til meðferðar hjá sjúklingum á unglíngsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu byggist á verkun og sambandi útsetningar og svörunar hjá fullorðnum sjúklingum með graftarmyndandi svitakirtlabólgu og líkum á því að

sjúkdómsgangur, lífeðlismeinafræði og áhrif virka efnisins sé í megindrattum svipað og hjá fullorðnum við sömu útsetningu. Öryggi ráðlagðs skammts af adalimumabi hjá sjúklingum á unglingsaldri með graftarmyndandi svitakirtlabólgu er byggt á öryggi við allar ábendingar adalimumabs hjá fullorðnum og börnum við svipaða eða tíðari skammta (sjá kafla 5.2).

#### *Crohns sjúkdómur hjá börnum*

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

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

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

| <b>Tafla 18: Viðhaldsskammtur</b> |                        |                             |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| <b>Þyngd sjúklings</b>            | <b>Lágskammtur</b>     | <b>Hefðbundinn skammtur</b> |
| < 40 kg                           | 10 mg aðra hverja viku | 20 mg aðra hverja viku      |
| ≥ 40 kg                           | 20 mg aðra hverja viku | 40 mg aðra hverja viku      |

#### *Verkun*

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

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

| <b>Tafla 19: CD rannsókn hjá börnum PCDAI klínískt sjúkdómshlé og svörun</b> |  |   |                 |
|--|--|---|-----------------|
|  | <b>Hefðbundinn skammtur 40/20 mg aðra hverja viku N = 93</b> | <b>Lágskammtur 20/10 mg aðra hverja viku N = 95</b> | <b>P gildi*</b> |
| <b>Vika 26</b>   |  |   |                 |
| Klínískt sjúkdómshlé   | 38,7%  | 28,4%   | 0,075           |
| Klínísk svörun   | 59,1%  | 48,4%   | 0,073           |
| <b>Vika 52</b>   |  |   |                 |
| Klínískt sjúkdómshlé   | 33,3%  | 23,2%   | 0,100           |
| Klínísk svörun   | 41,9%  | 28,4%   | 0,038           |
| * p gildi fyrir samanburð á hefðbundnum skömmtum og lágskömmtum.             |  |   |                 |

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

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

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

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

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

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

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

#### *Sáraristilbólga hjá börnum*

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

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

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

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

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

#### Niðurstöður verkunar

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

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

**Tafla 21: Klínískt sjúkdómshlé samkvæmt PMS í viku 8**

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

Í viku 52 voru eftirfarandi þættir metnir: klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem sýndu svörun (e. responders) í viku 8; klínísk svörun samkvæmt FMS (skilgreind sem lækun á Mayo-skori um  $\geq 3$  stig og  $\geq 30\%$  frá upphafsgildum) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; bati slímhúðar (skilgreindur sem Mayo-speglunarundirskor  $\leq 1$ ) hjá þeim sem sýndu svörun í viku 8; klínískt sjúkdómshlé samkvæmt FMS hjá þeim sem náðu sjúkdómshléi (e. remitters) í viku 8; og hlutfall þátttakenda sem náðu sjúkdómshléi án barkstera samkvæmt FMS af þeim sem sýndu svörun í viku 8 var metið hjá sjúklingum sem fengu adalimumab í tvíblindu hámarksviðhaldsskömmunum 40 mg aðra hverja viku (0,6 mg/kg) og 40 mg í hverri viku (0,6 mg/kg), og hjá sameinuðu tvíblindu viðhaldsskammtahópunum (tafla 22).

**Tafla 22: Niðurstöður verkunar eftir 52 vikur**

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

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

**Tafla 23: Niðurstöður könnunarendapunkta samkvæmt PUCAI**

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

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

#### Lífsgæði

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

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

#### Æðahjúpsbólga hjá börnum

Öryggi og verkun adalimumab var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með 90 börnum frá 2 til < 18 ára með virka æðahjúpsbólgu, í fremri hluta augans sem ekki er af



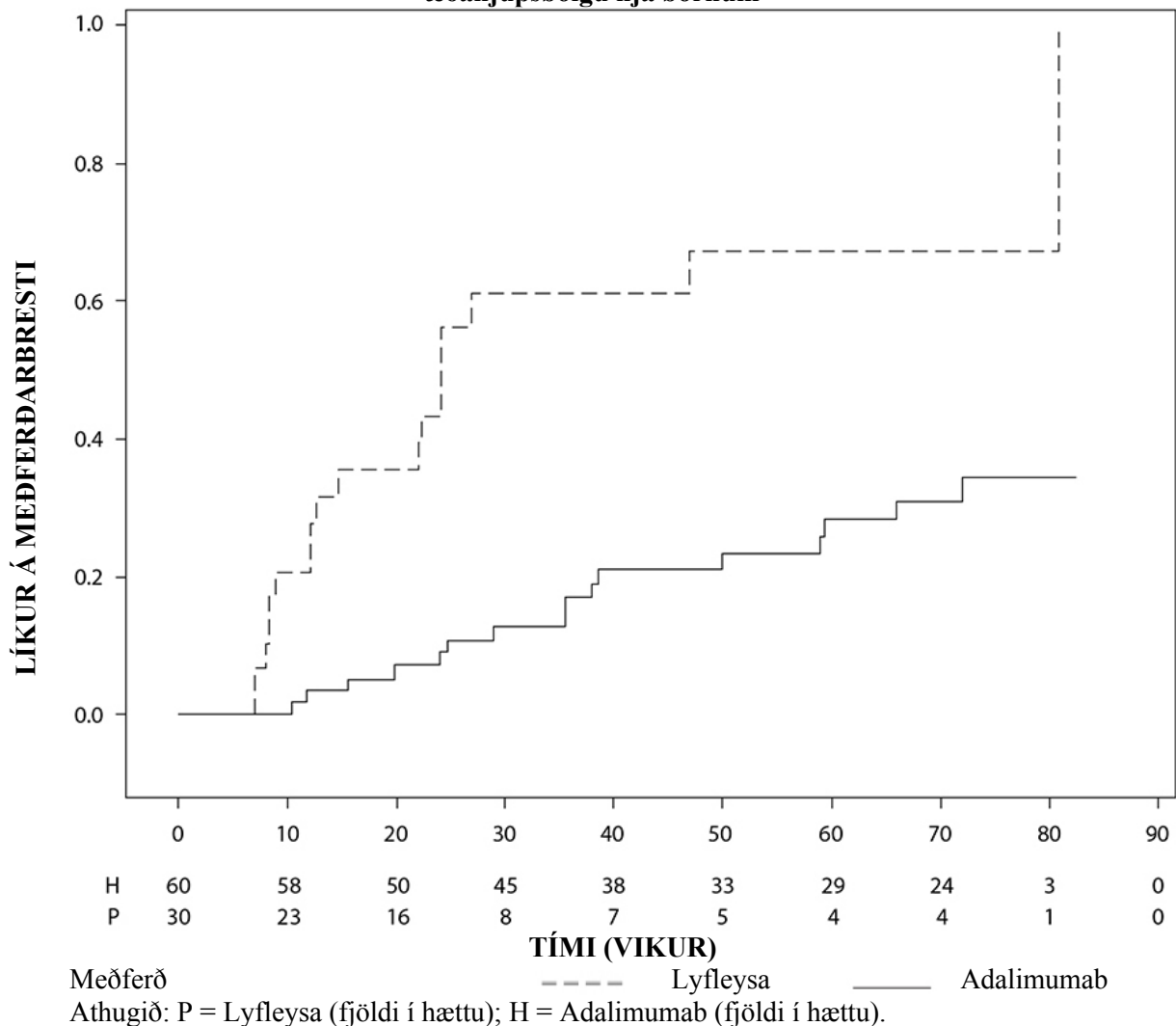
völdum sýkingar í tengslum við sjálfvakta barnaliðagigt, sem svaraða ekki minnst 12 vikna meðferð með metotrexati. Sjúklingar fengu lyfleysu eða 20 mg adalimumab (ef < 30 kg), eða 40 mg adalimumab (ef ≥ 30 kg) aðra hverja viku ásamt skammti þeirra af metotrexati eins og hann var við upphaf rannsóknar.

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

#### Klínísk svörun

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

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



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Samband útsetningar og svörunar hjá börnum

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

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

#### Brotthvarf

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

#### Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

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

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð  
Súkrósi  
Pólýsorbat 80  
Vatn fyrir stungulyf  
Saltsýra (til pH-stillingar)  
Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

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

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Staka áfyllta sprautu eða áfylltan lyfjapenna má geyma við allt að hámark 25 °C í allt að 30 sólarhringa samfleytt. Áfylltu sprautuna verður að verja gegn ljósi og farga henni ef hún er ekki notuð innan 30 sólarhringa.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

0,8 ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu úr gleri af tegund I með áfastri 29 gauge nál, löngu fingurgripi og nálarhlíf og stimpli (brómbútýlgúmmi).

Pakkingastærðir: 1 áfyllt sprauta í PVC/PE þynnupakkningu, með 1 sprittþurrku.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1589/007

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavík, 101  
Ísland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Þýskaland

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavík, 101  
Ísland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áminningarkortin (fyrir fullorðna og börn) innihalda eftirfarandi lykilþætti:

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



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

#### 1. HEITI LYFS

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Ein 0,4 ml áfyllt sprauta inniheldur 40 mg adalimumab.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta  
1 sprittþurrka  
2 áfylltar sprautur  
2 sprittþurrkur  
6 áfylltar sprautur  
6 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð  
Einungis til notkunar í eitt skipti.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

QR kóði innifalinn  
[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1589/001  
EU/1/21/1589/002  
EU/1/21/1589/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Hukyndra 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**TEXTI Á ÞYNNU**

**1. HEITI LYFS**

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

40 mg/0,4 ml

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Hukyndra 40 mg stungulyf  
adalimumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/0,4 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA

#### 1. HEITI LYFS

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna adalimumab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Einn 0,4 ml áfylltur lyfjapenni inniheldur 40 mg adalimumab.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni  
1 sprittþurrka  
2 áfylltir lyfjapennar  
2 sprittþurrkur  
6 áfylltir lyfjapennar  
6 sprittþurrkur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð  
Einungis til notkunar í eitt skipti.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

QR kóði innifalinn  
[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.  
Geymið áfyllta pennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1589/004  
EU/1/21/1589/005  
EU/1/21/1589/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Hukyndra 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
TEXTI Á ÞYNNU**

**1. HEITI LYFS**

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna  
adalimumab

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

40 mg/0,4 ml

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Hukyndra 40 mg stungulyf  
adalimumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

40 mg/0,4 ml

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Hukyndra 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprauta  
adalimumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Ein 0,8 ml áfyllt sprauta inniheldur 80 mg adalimumab.

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta  
1 sprittþurrka

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar undir húð.  
Einungis til notkunar í eitt skipti.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

QR kóði innifalinn  
[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.  
Sjá nánar um önnur geymsluskilyrði í fylgiseðli.  
Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/21/1589/007

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

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

Hukyndra 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**TEXTI Á ÞYNNU**

**1. HEITI LYFS**

Hukyndra 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
adalimumab

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

STADA Arzneimittel AG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Sjá upplýsingar um geymsluskilyrði í fylgiseðli.

80 mg/0,8 ml

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Hukyndra 80 mg stungulyf  
adalimumab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

80 mg/0,8 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu adalimumab

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

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Hukyndra og á meðan meðferð með Hukyndra stendur. Hafðu **áminningarkortið með þér meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu af Hukyndra**.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hukyndra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hukyndra
3. Hvernig nota á Hukyndra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hukyndra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um notkun

#### 1. Upplýsingar um Hukyndra og við hverju það er notað

Hukyndra inniheldur virka efnið adalimumab.

Hukyndra er til meðferðar á

- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sóraliðabólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

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

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgujúkdómum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF $\alpha$ , dregur Hukyndra úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.



## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Hukyndra er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

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

Hukyndra getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðvelað hreyfiliðleika.

Læknirinn ákveður hvort Hukyndra verði notað með metotrexati eða eitt sér.

## **Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum**

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum.

Hukyndra er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri. Vera kann að þér verði fyrst gefin önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef svörun við þessum lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

Læknirinn ákveður hvort Hukyndra verði notað með metotrexati eða eitt sér.

## Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sínar tengjast beinum.

Hukyndra er notað til meðferðar á festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf, t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## **Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbindinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu**

Hryggikt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbindinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Hukyndra er notað til meðferðar á alvarlegri hryggikt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbindinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Hukyndra er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Hukyndra getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðvelað hreyfiliðleika. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnnum skellusóra hjá fullorðnum og
- alvarlegum langvinnnum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

## Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmýndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Hukyndra getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Þér gæti fyrst verið gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega vel þessum lyfjum, verður þér gefið Hukyndra.

## Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Hukyndra er notað til meðferðar hjá

- fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans

- börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hukyndra dregur úr þessum bólgu.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## 2. Áður en byrjað er að nota Hukyndra

### Ekki má nota Hukyndra:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með virka berkla eða aðra alvarlega sýkingu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, t.d. hita, sár, þreytu, tannvandamál.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega til alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Hukyndra er notað.

#### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, öngljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Hukyndra og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

#### Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hukyndra hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hukyndra stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:

- berklar
- sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
- alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Hukyndra í einhvern tíma.

- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Hukyndra er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Hukyndra stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

## Berklar

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

## Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
  - Lækurinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur Hukyndra valdið því að veiran verði virk á ný.
  - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

## Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

## Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður lækurinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Hukyndra. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

## Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Hukyndra.
  - Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni.
  - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hukyndra er hafin.
  - Ef þú hefur fengið Hukyndra á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Hukyndra skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hukyndra á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

## Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og ert í meðferð með Hukyndra þarf lækurinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða þjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Lækurinn mun ákveða hvort þú átt að nota Hukyndra.

## Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

## Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF-blokka.
  - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbameinsem hefur áhrif á blóðið og beinmerginn).
  - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Hukyndra. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést ákveðin og alvarleg gerð eitilæxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
  - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Hukyndra.
  - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab.
  - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækninn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

## Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Hukyndra leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækninn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

## **Börn og unglingar**

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

## **Notkun annarra lyfja samhliða Hukyndra**

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

Þú skalt ekki nota Hukyndra með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Hukyndra ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (t.d. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

### Meðganga og brjóstgjöf

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Hukyndra.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Hukyndra skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Hukyndra meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Hukyndra á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- Mikilvægt að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hukyndra á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

### Akstur og notkun véla

Hukyndra getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Hukyndra.

### Hukyndra inniheldur natríum

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

## 3. Hvernig nota á Hukyndra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagðir skammtar Hukyndra fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn gæti ávísað öðrum styrk Hukyndra ef þú þarft annan skammt.

| <b>Iktsýki, sóraliðbólga, hryggikt eða áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu</b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>  | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir  | 40 mg aðra hverja viku                 | Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Hukyndra. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Hukyndra eingöngu.<br><br>Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Hukyndra, getur læknirinn ákveðið að gefa Hukyndra 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |

| <b>Sjálfvakín fjölliðagigt hjá börnum</b>                              |  |                     |
|--|--|---------------------|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>   | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b> |
| Börn, unglíngar og fullorðnir frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku.                | Á ekki við          |

| <b>Festumeinstengd liðagigt</b>  |  |                     |
|--|--|---------------------|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>   | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b> |
| Börn, unglíngar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku.                | Á ekki við          |

| <b>Skellusóri</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                                       | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir   | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn. | Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur lækningin aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |
| Börn og unglíngar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri | Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.                     | Á ekki við   |

| <b>Graftarmyndandi svítakirtlabólga</b>                |  |  |
|--|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                           | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir   | Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækningin hefur ávísað. | Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.  |
| Unglíngrar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.   | Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Hukyndra 40 mg aðra hverja viku, gæti lækningin aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði. |

| <b>Crohns sjúkdómur</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>   | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Börn, unglíngar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira | <p>Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar.</p> <p>Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn) tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.</p> | Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |
| Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg      | <p>Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar.</p> <p>Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.*</p>  | Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega*.                      |

\* Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt.



| <b>Sáraristilbólga</b>  |  |  |
|---|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                                      | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir  | Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. | Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.   |
| Börn og unglíngar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.  | Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af adalimumab sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri. |
| Börn og unglíngar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri        | Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku. | Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af adalimumab sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri. |

| <b>Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar</b>        |   |   |
|--|---|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                               | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>  | <b>Athugasemdir</b>   |
| Fullorðnir   | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. | Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Hukyndra. Hukyndra má einnig gefa eitt og sér.   |
| Börn og unglíngar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku.   | Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Hukyndra. |

#### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Hukyndra er gefið með inndælingu undir húð.

**Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hukyndra skuli háttáð eru í kafla 7 „Leiðbeiningar um notkun“.**

**Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður:**

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Hukyndra oftast en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing og láta þá vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tóm.

**Ef gleymist að nota Hukyndra:**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Hukyndra skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

**Ef hætt er að nota Hukyndra**

Ræða skal við lækninn um hvort hætta eigi að nota Hukyndra. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Hukyndra.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Hukyndra.

**Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækninn án tafar**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum.

**Segðu lækninum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi**

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi.

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs.

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

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

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)**

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)

- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnlöki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar

- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti (titringur)
- taugakvilli (röskun í taugum)
- heilablóðfall
- heymartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðrúvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (bólgið andlit)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur.

### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum (göt í þörmum)
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (bólgið andlit) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaróðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum.
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

### **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrabílan
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

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

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

### **Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)

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

### **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf)

### **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)

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

### **Tilkynning aukaverkana**

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

## **5. Hvernig geyma á Hukyndra**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Hukyndra áfyllta sprautu má geyma við 20 °C til 25 °C í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varin gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekin úr kæli til geymslu við 20 °C til 25 °C, **verður að nota hana innan 30 sólarhringa en annars farga henni**, jafnvel þótt hún sé sett aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Notið ekki lyfið ef vökvinn er gruggugur, litur hefur breyst, eða ef það eru flögur eða agnir í honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hukyndra inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (til pH-stillingar), natríumhýdroxíð (til pH-stillingar)

### Lýsing á útliti Hukyndra og pakkningastærðir

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af lausn.

Hukyndra áfyllta sprautan er úr gleri og inniheldur adalimumab lausn.

Hver pakkning inniheldur 1, 2 eða 6 áfylltar sprautur í þynnupakkningum ásamt 1, 2 eða 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hukyndra getur verið fánlegt í áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

### Markaðsleyfishafi

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

### Framleiðandi

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Þýskaland

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavík, 101  
Ísland

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 52617777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Ítarlegar upplýsingar um lyfið, þar með talið myndband sem sýnir hvernig á að nota áfylltu sprautuna, eru fáanlegar með því að skanna QR kóðann sem er hér á eftir eða á ytri öskjunni með snjallsíma. Sömu upplýsingar eru einnig fáanlegar á eftirfarandi slóð: [hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)  
QR kóði settur inn síðar



## 7. Leiðbeiningar um notkun

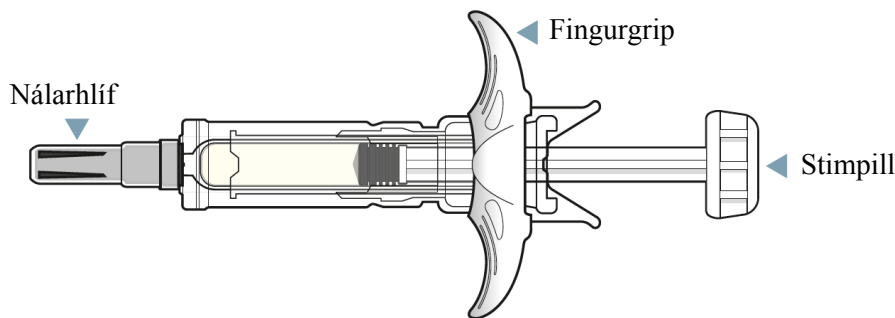
### LEIÐBEININGAR UM NOTKUN

#### Hukyndra (adalimumab) áfyllt sprauta

40 mg/0,4 ml stungulyf, lausn, til notkunar undir húð

Vinsamlegast lesið þessar notkunarleiðbeiningar vandlega áður en einnota Hukyndra áfyllta sprautan er notuð

#### Hukyndra áfyllt sprauta



Mikilvægar upplýsingar sem þú verður að vita áður en þú notar einnota Hukyndra áfylltu sprautuna

#### Mikilvægar upplýsingar:

- Aðeins til notkunar undir húð
- **Ekki nota** sprautuna og hringið í heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing ef:
  - Vökvinn er gruggugur, hefur breytt um lit eða ef í honum eru flögur eða agnir
  - Fyrningardagsetningin er liðin
  - Ef vökvinn hefur frosið (jafnvel þó hann hafi þiðnað) eða verið skilinn eftir í beinu sólarljósi
  - Ef áfyllta sprautan hefur dottið eða hún kramist
- Haldið nálarhlífinni á þangað til rétt fyrir inndælingu. Geymið Hukyndra þar sem börn ná ekki til.
- Sjá kafla 5 í fylgiseðlinum til að sjá hvernig geyma á einnota áfylltu sprautuna.

#### Fyrir inndælingu:

Heilbrigðisstarfsmaður á að sýna þér hvernig nota skal einnota áfylltu Hukyndra sprautuna áður en þú notar hana í fyrsta sinn.

#### **Þeir sem áður hafa notað adalimumab sprautur:**

Jafnvel þó þú hafir notað aðrar adalimumab sprautur sem hafa verið á markaði áður, vinsamlegast lesið allar leiðbeiningarnar til að þú getir skilið hvernig á að nota þennan búnað á réttan hátt áður en þú hefur inndælingu.

#### **Spurningar um notkun á Hukyndra áfylltu sprautunni?**

Talaðu við heilbrigðisstarfsmann ef þú ert með spurningar.

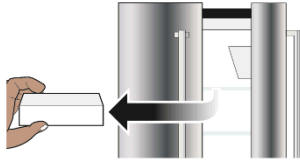
#### **Undirbúningur inndælingar með áfylltu Hukyndra sprautunni**

**1. SKREF:** Takið sprautuna út úr ísskápnum og hitið hana upp í 20 °C til 25 °C gráður í 15-30 mínútur

1.1 Takið Hukyndra úr ísskápnum (sjá mynd A).

1.2 Geymið Hukyndra við 20 °C til 25 °C í 15 til 30 mínútur fyrir inndælingu (sjá mynd B).

- **Ekki** fjarlægja gráu nálarhlífina á meðan þið látið Hukyndra ná 20 °C til 25 °C.
- **Ekki** hita Hukyndra á neinn annan hátt, t.d. **skal ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef vökvinn hefur frosið (jafnvel þó hann hafi þiðnað).



Mynd A



Mynd B

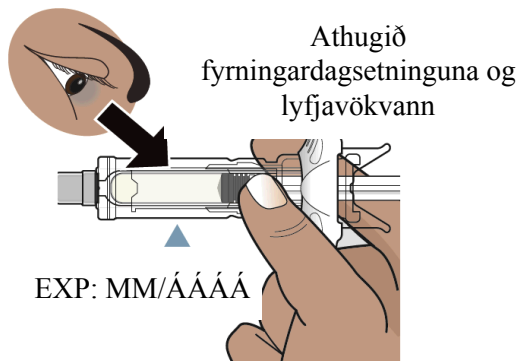
## 2. SKREF: Athugið fyrningardagsetninguna og lyfjavökvann

2.1 Athugið fyrningardagsetninguna á merkimiðanum á sprautunni (sjá mynd C).

- **Ekki nota** áfylltu sprautuna ef fyrningardagsetningin (EXP) er liðin.

2.2 Athugið lyfjavökvann í sprautunni til að tryggja að hann sé tær og litlaus (sjá mynd C).

- **Ekki nota** sprautuna og hringið í heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafraeðing ef vökvinn er gruggugur, hefur breytt um lit eða ef flögur eða agnir eru í honum.



Mynd C

## 3. SKREF: Safnið saman áhöldum og þvoið hendur

3.1 Setjið eftirfarandi á hreint, flatt yfirborð (sjá mynd D):

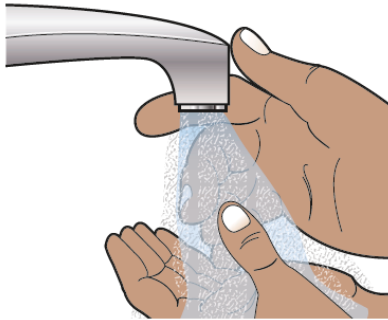
- 1 einnota áfyllt sprauta og sprittþurrka.
- 1 bómullarhnoðri eða grisja (ekki innifalið).
- Förgunarílát fyrir beitta hluti (ekki innifalið). Sjá skref 9.

3.2 Þvoið og þurrkið hendurnar (sjá Mynd E).

Spritt-  
þurrka



Mynd D



Mynd E

### Inndæling Hukyndra áfylltu sprautunnar

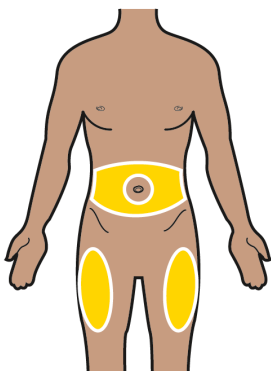
#### 4. SKREF: Veljið og hreinsið stungustaðinn

4.1 Veljið stungustað (sjá mynd F):

- Framan á lærunum eða
- Kviðnum (maganum) að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Sem er annar en seinasti stungustaður (að minnsta kosti 3 cm frá seinasta stungustað).

4.2 Þurrkið stungustaðinn í hringhreyfingu með sprittþurrkunni (sjá mynd G).

- Sprautið ekki í gegnum fötin.
- Sprautið ekki í húð sem er aum, marín, rauð, hörð, með ör, slit eða svæði með psoriasis.



Mynd F



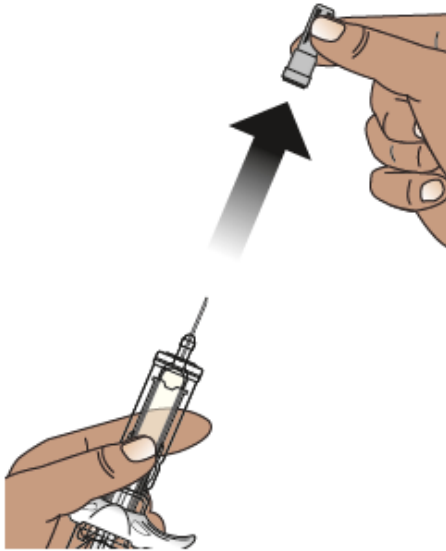
Mynd G

#### 5. SKREF: Fjarlægjið nálarhlífina

5.1 Haldið áfylltu sprautunni í annarri hendi (sjá mynd H).

5.2 Dragðu nálarhlífina varlega beint af með hinni hendinni (sjá mynd H).

- Hendið nálarhlífinni.
- Ekki setja hana aftur á.
- Ekki snerta nálina með fingrunum og passið að nálina snerti ekki neitt.
- Haldið áfylltu sprautunni þannig að nálina snúi upp. Þú gætir séð loft í áfylltu sprautunni. Ýtið stimplinum hægt inn til að sprauta loftinu út í gegnum nálina.
- Þú gætir séð dropa af vökva við enda nálarinnar. Þetta er eðlilegt.



Mynd H

## 6. SKREF: Haldið á sprautunni og klípið í húðina

6.1 Haldið sprautunni í annarri hendi milli þumalsins og vísifingurs og löngutangar, eins og blýanti (sjá mynd I). Ekki toga í stimpilinn.

6.2 Þrýstið hægt (klípið) svæðið með hreinsuðu húðinni við stungustaðinn (kviður eða læri) með hinni hendinni (sjá mynd J). Haldið þéttum húðina.



Mynd I



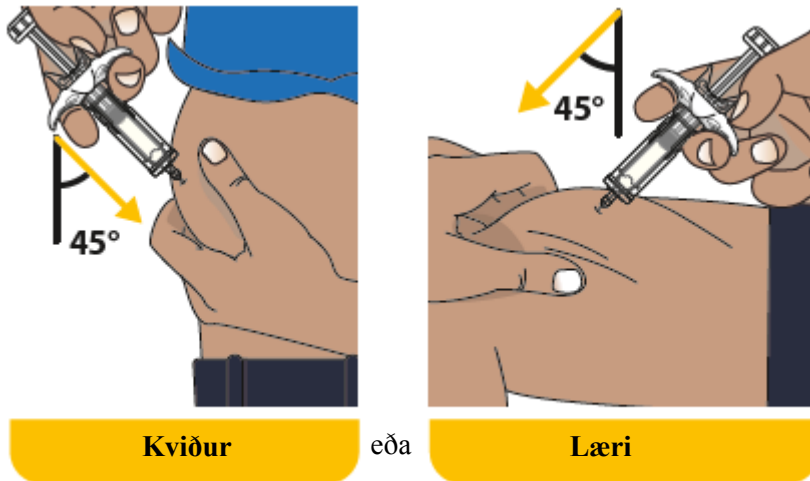
Mynd J

## 7. SKREF: Dælið inn lyfinu

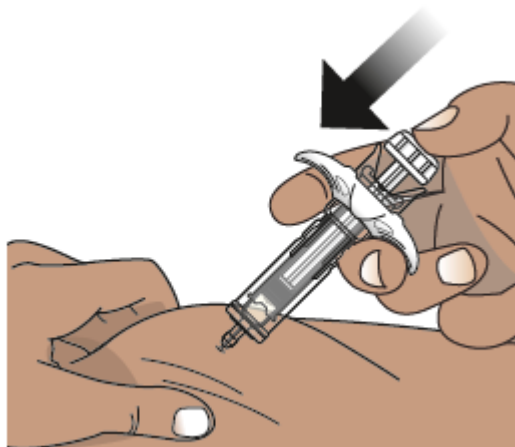
7.1 Með hraðri hreyfingu á að stinganálinni með u.þ.b. 45 gráðu halla í húðina sem er klipið í (sjá mynd K).

- Eftir að nálin er komin inn, sleppið húðinni.

7.2 Ýtið stimplinum hægt inn alla leið þangað til öllum vökvanum hefur verið dælt inn og áfyllta sprautan er tóm (sjá mynd L).



Mynd K



Mynd L

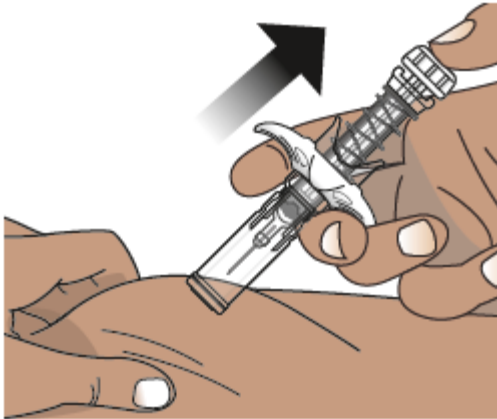
## 8. SKREF: Leyfið áfylltu sprautunni að dragast út úr húðinni

8.1 Lyftið fingrinum hægt af stimplinum. Stimpillinn mun lyftast með fingrinum og draga inn nálinu úr stungustaðnum, í nálarhlífina (sjá mynd M).

- Nálin mun ekki dragast inn nema öllum vökvanum hafi verið dælt inn. Talaðu við lækinn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðing ef þú heldur að þú hafir ekki gefið fullan skammt.
- Það er eðlilegt að sjá gorm í kringum stimpilinn eftir að búið er að draga nálinu inn.

8.2 Eftir að inndælingu er lokið, skal setja bómullarhnoðrann eða grisjuna yfir húðina þar sem stungan var gerð.

- **Ekki** nudda.
- Smá blæðing á stungustað er eðlileg.



Mynd M

### **Förgun áfylltu Hukyndra sprautunnar**

#### **9. SKREF: Fargið notuðu sprautunni í ílát fyrir beitta hluti**

9.1 Setjið notuðu nálarnar, sprauturnar og beitta hluti í ílát fyrir beitta hluti strax eftir notkun (sjá mynd N).

- **Ekki** henda (farga) lausum nálum og sprautum með heimilissorpi

9.2 Nálarhlífinni, sprittþurrkunni, bómullarhnoðranum og grisjunni má henda með heimilissorpi.



Mynd N

#### **Viðbótarupplýsingar fyrir förgun**

- Ef þú átt ekki ílát fyrir beitta hluti getur þú notað heimilisílát sem er:
  - gert úr þykku plasti,
  - hægt að loka með þéttri loki, sem þolir stungur án þessi að beittir hlutir komist út úr því.
  - upprétt og stöðugt á meðan notkun stendur,
  - lekur ekki og
  - er merkt til að vara við hættulegum úrgangi innan þess.

Þegar ílátið fyrir beitta hluti er næstum fullt verður þú að fara eftir leiðbeiningum á hverjum stað til að farga því á réttan hátt.

**Ekki** farga ílátinu fyrir beitta hluti með heimilissorpinu. **Ekki** endurvinna ílátið fyrir beitta hluti.

Ef þú ert með spurningar skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá hjálp.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna adalimumab

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

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Hukyndra og á meðan meðferð með Hukyndra stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér **meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu af Hukyndra**.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hukyndra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hukyndra
3. Hvernig nota á Hukyndra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hukyndra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um notkun

### 1. Upplýsingar um Hukyndra og við hverju það er notað

Hukyndra inniheldur virka efnið adalimumab.

Hukyndra er til meðferðar á

- Iktsýki
- Sjálfvakinni fjölliðagigt hjá börnum
- Festumeinstengdri liðagigt
- Hryggikt
- Áslægum hryggbólgsjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt myndgreiningu
- Sórliðbólgu
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar

Virka efnið í Hukyndra, adalimumab er manna einstofna mótéfni. Einstofna mótéfni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgsjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF $\alpha$ , dregur Hukyndra úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.



## Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Hukyndra er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

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

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

Læknirinn ákveður hvort Hukyndra verði notað með metotrexati eða eitt sér.

## Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum

Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum er bólgusjúkdómur í liðum.

Hukyndra er notað til meðferðar við sjálfvakinni fjölliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

Læknirinn ákveður hvort Hukyndra verði notað með metotrexati eða eitt sér.

## Festumeinstengd liðagigt

Festumeinstengd liðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og þar sem sínar tengjast beinum.

Hukyndra er notað til meðferðar á festumeinstengdri liðagigt hjá sjúklingum frá 6 ára aldri. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu

Hryggigt og áslægur hryggbólgusjúkdómur, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu eru bólgusjúkdómar í hrygg.

Hukyndra er notað til meðferðar á alvarlegri hryggigt og áslægum hryggbólgusjúkdómi, án vísbendinga um hryggigt samkvæmt myndgreiningu hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Sóraliðbólga

Sóraliðbólga er bólgusjúkdómur í liðum, sem yfirleitt tengist sóra.

Hukyndra er notað til meðferðar við sóraliðbólgu hjá fullorðnum. Hukyndra getur hægt á skemmdum í liðum vegna sjúkdómsins og auðveldað hreyfiliðleika. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum og
- alvarlegum langvinnum skellusóra hjá börnum og unglingum á aldrinum 4 til 17 ára þegar húðmeðferð og ljósameðferðir hafa annaðhvort ekki skilað viðunandi árangri eða eiga ekki við.

#### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmýndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglingum á aldrinum 12 til 17 ára.

Hukyndra getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

#### Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum eða alvarlegum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

#### Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

#### Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Hukyndra er notað til meðferðar hjá

- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hukyndra dregur úr þessum bólgum.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## 2. Áður en byrjað er að nota Hukyndra

### Ekki má nota Hukyndra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytutilfinningu, tannvandamál.
- ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Hukyndra er notað.

#### Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önghljóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Hukyndra og hafa tafarlaust samband við læknum þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

#### Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hukyndra hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við læknum.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hukyndra stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
  - berklar
  - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
  - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Hukyndra í einhvern tíma.

- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Hukyndra er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Hukyndra stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

## Berklar

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

## Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.
  - Lækinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný.
  - Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

## Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

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

## Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænisigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður lækinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Hukyndra. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

## Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Hukyndra.
  - Ráðfærðu þig við lækinn áður en þú færð bóluefni.
  - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hukyndra er hafin.
  - Ef þú hefur fengið Hukyndra á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Hukyndra skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hukyndra á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

## Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og þú ert í meðferð með Hukyndra þarf lækinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni

hjärtabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn. Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að nota Hukyndra.

### Hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

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

### Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF-blokka.
  - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist, hvað það varðar að fá eitilkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmergin).
  - Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Hukyndra. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
  - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Hukyndra.
  - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab.
  - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

### Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Hukyndra leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

### **Börn og unglingar**

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

### **Notkun annarra lyfja samhliða Hukyndra**

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

Þú skalt ekki nota Hukyndra með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Hukyndra ásamt:

- metotrexati

- ákveðnum sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Hukyndra.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Hukyndra skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Hukyndra meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Hukyndra á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.
- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hukyndra á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varðarorð og varúðarreglur“.

### **Akstur og notkun véla**

Hukyndra getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Hukyndra.

### **Hukyndra inniheldur natríum**

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

## **3. Hvernig nota á Hukyndra**

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagðir skammtar Hukyndra fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu.

Lækurinn gæti ávísað öðrum styrk Hukyndra ef barnið þarf aðra skammtastærð.

| <b>Iktsýki, sóraliðbólga, hryggíkt eða áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggíkt samkvæmt myndgreiningu</b> |  |  |
|---|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>  | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir  | 40 mg aðra hverja viku                 | Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Hukyndra. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Hukyndra eingöngu.<br><br>Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Hukyndra, getur læknirinn ákveðið að gefa Hukyndra 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |

| <b>Sjálfvakin fjölliðagigt hjá börnum</b>     |  |                     |
|---|--|---------------------|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                  | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b> |
| Börn, unglíngar eldri en 13 ára og fullorðnir | 40 mg aðra hverja viku.                | Á ekki við          |

| <b>Festumeinstengd liðagigt</b>  |  |                     |
|--|--|---------------------|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>   | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b> |
| Börn frá 6 ára aldri, unglíngar og fullorðnir sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku.                | Á ekki við          |

| <b>Skellusóri</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                                       | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir   | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn. | Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, getur læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |
| Börn og unglíngar á aldrinum 4 til 17 ára sem eru 30 kg eða þyngri | Fyrsti skammturinn 40 mg, fylgt á eftir með 40 mg viku seinna.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.                     | Á ekki við   |

| <b>Graftarmyndandi svitakirtlabólga</b> |   |   |
|---|---|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>            | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>  | <b>Athugasemdir</b>   |
| Fullorðnir                              | Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (tvær 40 mg inndælingar sama | Mælt er með því að nota útvortis sótthreinsandi vökva daglega á sýkt svæði. |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | daginn), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og læknirinn hefur ávísað. |  |
| Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.   | Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Hukyndra 40 mg aðra hverja viku, gæti læknirinn aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. Ráðlagt er að þú notir sóttþreinsandi lausn daglega á sýktu svæðin. |

| <b>Crohns sjúkdómur</b>  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>   | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Börn, unglingar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira | <p>Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar.</p> <p>Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 160 mg skammti (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn) tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.</p> | Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |
| Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg      | <p>Fyrsti skammturinn 40 mg síðan 20 mg tveimur vikum síðar.</p> <p>Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að læknirinn ávísi fyrst 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 20 mg aðra hverja viku.*</p>  | Læknirinn getur aukið fjölda skammta í 20 mg vikulega.*                      |

\* Hukyndra er eingöngu fánlegt í 40 mg áfylltri sprautu, 40 mg áfylltum lyfjapenna og 80 mg áfylltri sprautu. Þess vegna er ekki hægt að gefa Hukyndra sjúklingum sem þurfa minna en heilan 40 mg skammt.



| <b>Sáraristilbólga</b>  |  |  |
|---|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                                      | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir  | Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. | Læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.   |
| Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.  | Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af adalimumab sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri. |
| Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri        | Fyrsti skammturinn 160 mg (fjórar 40 mg inndælingar sama daginn eða tvær 40 mg inndælingar á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku. | Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af adalimumab sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri. |

| <b>Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar</b>        |   |   |
|--|---|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                               | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>  | <b>Athugasemdir</b>   |
| Fullorðnir   | Fyrsti skammturinn 80 mg (tvær 40 mg inndælingar sama daginn), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. | Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Hukyndra. Hukyndra má einnig gefa eitt og sér.   |
| Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku.   | Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Hukyndra. |

#### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Hukyndra er gefið með inndælingu undir húð.

**Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hukyndra skuli háttáð eru í kafla 7 „Leiðbeiningar um notkun“.**

### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Hukyndra oftast en lækningin eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækningu eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.

### **Ef gleymist að nota Hukyndra**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Hukyndra skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

### **Ef hætt er að nota Hukyndra**

Ræða skal við lækningu um hvort hætt eigi að nota Hukyndra. Einkenni geta komið aftur ef þú hættir að nota Hukyndra.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Hukyndra.

### **Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækningu án tafar**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarerfiðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

### **Segðu lækningu eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi**

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkenni sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs:

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

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

- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum

**Algengar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og influensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.t. maga- og þarmabólga)
- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsýkingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnloki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, uppþemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlös
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnvandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari

- skert sáragræðsla

**Sjaldgæfar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af 100 einstaklingum)

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)
- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakraabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðruvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (proti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur

**Mjög sjaldgæfar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænusigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð

- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

#### **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrabílan
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

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

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

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

#### **Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði

#### **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf)

#### **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækning eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Hukyndra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Stakan Hukyndra áfylltan lyfjapenna má geyma við 20 °C til 25 °C í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að lyfjapenninn sé varinn gegn ljósi. Þegar lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við 25 °C til 25 °C **verður að nota hann innan 30 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hann sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem lyfjapenninn er tekinn úr kæli og dagsetninguna sem á að farga honum.

Notið ekki lyfið ef vökvinn er gruggugur, litur hefur breyst eða ef það eru flögur eða agnir í honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hukyndra inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbát 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (fyrir pH-stillingu), natríumhýdroxíð (fyrir pH-stillingu)

### Útlit Hukyndra og pakkningastærðir

Hukyndra 40 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna kemur sem dauðhreinsuð lausn af 40 mg af adalimumabi leystu í 0,4 ml af stungulyfi, lausn í áfylltu sprautukerfi með nál (sjálfvirk inndæling) sem inniheldur áfyllta sprautu og stimpil (brómbútýlgúmmí). Lyfjapenninn er inndælingarbúnaður sem haldið er á og er til nota einu sinni og förgunar að notkun lokinni.

Hver pakkning inniheldur 1, 2 eða 6 áfyllta lyfjapenna í þynnupakkningu, með 1, 2 eða 6 sprittþurrkum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Hukyndra getur verið fáanlegt í áfylltri sprautu og/eða áfylltum lyfjapenna.

### Markaðsleyfishafi

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

### Framleiðandi

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Þýskaland

Alvotek Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
Ísland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κόπος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið, þar með talið myndband sem sýnir hvernig á að nota áfyllta lyfjapennann, eru fáanlegar með því að skanna QR kóðann sem er hér á eftir eða á ytri öskjunni með snjallsíma. Sömu upplýsingar eru einnig fáanlegar á eftirfarandi slóð:

[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

QR kóði settur inn síðar



## 7. Leiðbeiningar um notkun

### LEIÐBEININGAR UM NOTKUN

#### Hukyndra (adalimumab) áfylltur lyfjapenni

40 mg/0,4 ml stungulyf, lausn, til notkunar undir húð

Vinsamlegast lesið þessar notkunarleiðbeiningar vandlega áður en einnota Hukyndra áfyllti lyfjapenninn er notaður

#### Fyrir inndælingu

Heilbrigðisstarfsmaður á að sýna þér hvernig nota skal einnota áfyllta Hukyndra lyfjapennann áður en þú notar hann í fyrsta sinn.

Ef þú hefur notað aðra adalimumab lyfjapenna sem hafa verið á markaði áður þá virkar þessi lyfjapenni öðruvísi en aðrir lyfjapennar. Vinsamlegast lesið allar leiðbeiningarnar til að þú getir skilið hvernig á að nota Hukyndra áfyllta lyfjapennann á réttan hátt áður en þú hefur inndælingu.

#### Mikilvægar upplýsingar

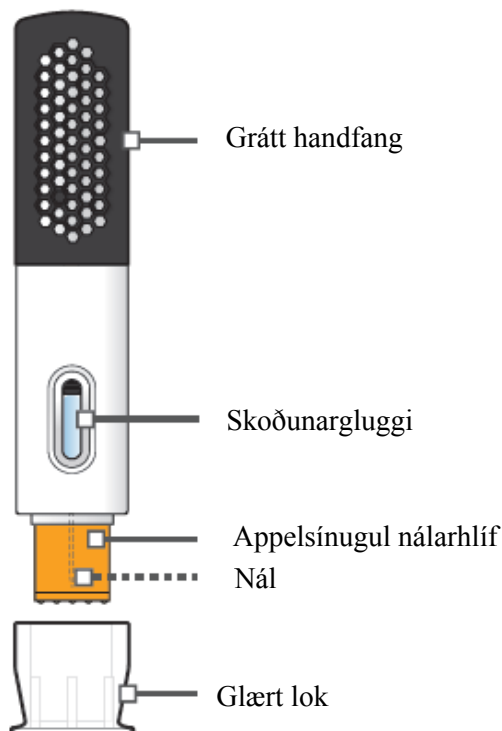
**Ekki nota** lyfjapennann og hringið í heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing ef:

- Vökvinn er gruggugur, hefur breytt um lit eða ef í honum eru flögur eða agnir.
- Fyrningardagsetningin er liðin.
- Lyfjapenninn hefur verið í beinu sólarljósi.
- Ef lyfjapenninn hefur dottið eða hann verið kraminn.

Geymið glæra lokið á honum þangað til rétt fyrir inndælingu. Geymið Hukyndra einnota áfyllta lyfjapennann þar sem börn ná ekki til.

Lesið leiðbeiningar á öllum blaðsíðunum áður en Hukyndra einnota áfyllti lyfjapenninn er notaður.

#### Hukyndra áfylltur lyfjapenni



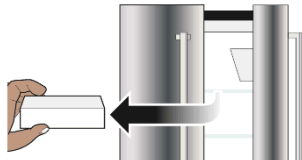
### Hvernig ætti ég að geyma Hukyndra einnota áfyllta lyfjapennann?

Geymið Hukyndra einnota áfyllta lyfjapennann í upprunalegu öskjunni í ísskáp á milli 2 °C til 8 °C. Ef þörf er á, t.d. þegar þú ert á ferðalagi, getur þú einnig geymt Hukynda áfyllta lyfjapennann við 20 °C til 25 °C í allt að **30 daga**.

Sjá kafla 5 í fylgiseðlinum fyrir frekari upplýsingar.

### 1. SKREF: Takið Hukyndra áfyllta lyfjapennann út úr ísskápnum og hitið hana upp í 20 °C til 25 °C gráður í 15-30 mínútur fyrir inndælingu

**Skref 1a.** Takið Hukyndra áfyllta lyfjapennann út úr ísskápnum (sjá mynd A).



Mynd A

**Skref 1b.** Geymið Hukyndra áfyllta lyfjapennann við 20 °C til 25 °C í 15 til 30 mínútur fyrir inndælingu (sjá mynd B).

- **Ekki** fjarlægja glæra lokið á meðan þið látið Hukyndra áfyllta lyfjapennann ná 20 °C til 25 °C.
- **Ekki** hita Hukyndra áfyllta lyfjapennann á annan hátt, t.d. **skal ekki** hita í örbylgjuofni eða í heitu vatni.
- **Ekki** nota áfylltu lyfjapennann ef vökvinn hefur frosið (jafnvel þó hann hafi þiðnað).

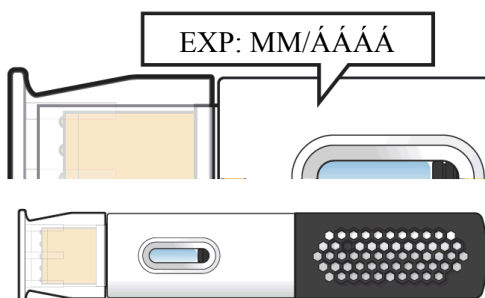


Mynd B

### 2. SKREF: Athugið fyrningardagsetninguna, safnið saman áhöldum og þvoið hendur

**Skref 2a.** Athugið fyrningardagsetninguna á merkimiðanum á Hukyndra áfyllta lyfjapennanum (sjá mynd C).

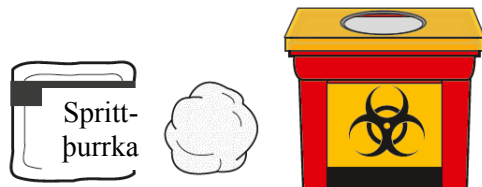
**Ekki nota** Hukyndra áfyllta lyfjapennann ef fyrningardagsetningin (EXP) er liðin.



Mynd C

**Skref 2b** Setjið eftirfarandi á hreint, flatt yfirborð (sjá mynd D):

- 1 Hukyndra áfylltur lyfjapenni og sprittþurrka.
- 1 bómullarhnoðri eða grisja (ekki innifalið).
- Förgunarílát fyrir beitta hluti (ekki innifalinn). Sjá skref 9 í lok þessara leiðbeininga um notkun um hvernig á að farga (henda) Hukyndra áfyllta lyfjapennann.



Mynd D

**Skref 2c.** Þvoð og þurrkið hendurnar (sjá mynd E).

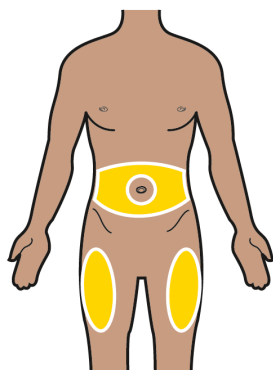


Mynd E

### 3. SKREF: Veljið og hreinsið stungustaðinn

**Skref 3a.** Veljið stungustað (sjá mynd F):

- Framan á lærunum eða
- Kviðnum (maganum) að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Sem er annar en seinasti stungustaður (að minnsta kosti 3 cm frá seinasta stungustað).



• Mynd F

**Skref 3b.** Þurrkið stungustaðinn í hringhreyfingu með sprittþurrkunni (sjá mynd G).



Mynd G

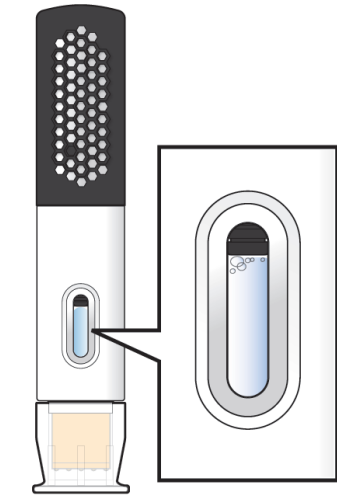
**Sprautið ekki** í gegnum fötin.

**Sprautið ekki** í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með ör, slit eða svæði með skellusóra.

#### 4. SKREF: Skoðið lyfið í skoðunarglugganum

**Skref 4a** Haldið Hukyndra áfyllta pennanum þannig að gráa handfangið snúi upp. Athugið skoðunargluggann (sjá mynd H).

- Það er eðlilegt að sjá 1 eða fleiri loftbólur í glugganum.
- Gangið úr skugga um að vökvinn sé tær og litlaus.



Mynd H

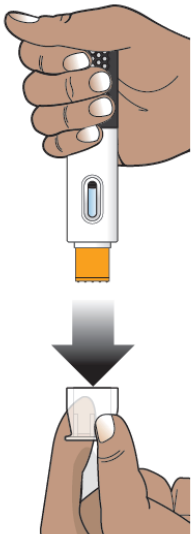
**Ekki** nota Hukyndra áfyllta lyfjapennann ef vökvinn er gruggugur, hefur breytt um lit eða ef agnir eru í honum.

**Ekki** nota Hukyndra áfyllta lyfjapennann ef hann hefur dottið eða kramist.

#### 5 SKREF: Fjarlægðu glæra lokið

**Skref 5a.** Togið glæra lokið beint af (sjá mynd I).

Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af vökva koma út úr nálinni.



Mynd I

**Skref 5b.** Hendið glæra lokinu.

**Ekki** setja glæra lokið aftur á lyfjapennann. Það gæti skemmt nálina. Lyfjapenninn er tilbúinn til notkunar eftir að glæra lokið hefur verið tekið af.

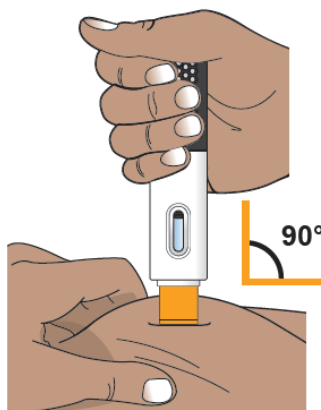
**Skref 5c.** Snúið Hukyndra áfyllta lyfjapennanum þannig að appelsínugula nálarhlífinn snúi að stungustaðnum.

## 6 SKREF: Klípið í húðina og staðsetjið Hukyndra áfyllta lyfjapennann yfir stungustaðnum

**Skref 6a.** Klípið í húðina við stungustaðinn til að búa til upphækkað svæði og haldið því þétt.

**Skref 6b.** Staðsetjið appelsínugulu nálarhlífina beint (90° horn) á stungusvæðið (sjá mynd J)

Haldið lyfjapennanum þannig að skoðunarglugginn sé sjáanlegur



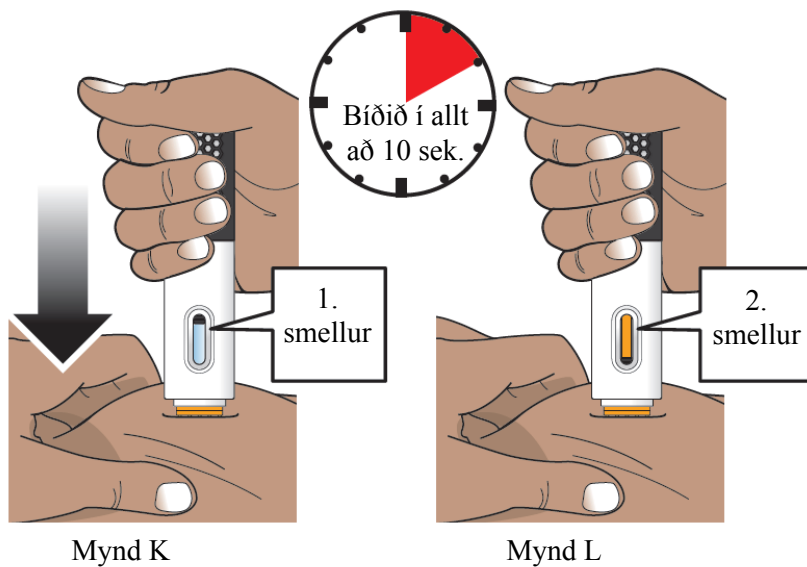
Mynd J

## 7. SKREF: Dælið inn lyfinu

**Skref 7a.** Ýtið og haldið áfram að ýta lyfjapennanum að stungusvæðinu (sjá mynd K).

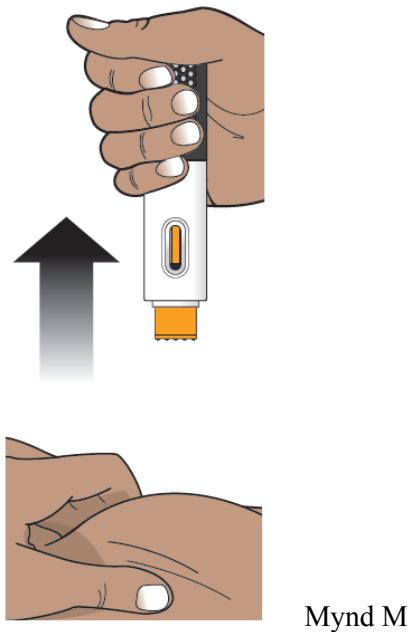
- Fyrsti „smellurinn“ táknar upphaf inndælingar (sjá mynd K). Það getur tekið allt að 10 sekúndur eftir að fyrsti „smellurinn“ heyrir þangað til inndælingu er lokið.
- Haldið áfram að ýta lyfjapennanum að stungustaðnum.
- Inndælingu er lokið þegar appelsínuguli vísirinn er hættur að hreyfast og þú munt e.t.v. heyra annan „smell“ (sjá mynd L)

**Ekki** lyfta lyfjapennanum upp eða hætta að þrýsta á stungustaðinn þangað til þú ert viss um að inndælingu sé lokið.



### 8. Mynd: Leyfið áfylltu sprautunni að dragast út úr húðinni

Skref 8a. Þegar inndælingu er lokið, skal draga Hukyndra áfyllta lyfjapennann hægt frá húðinni. Appelsínugula nálarhlífinn mun hylja nálaroddinn (sjá mynd M).



Ef það eru meira en nokkrir dropar af vökva á stungustaðnum skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

**Skref 8b.** Eftir að inndælingu er lokið skal setja bómullarhnoðrann eða grisjuna yfirhúðina á stungustaðnum.

**Ekki** nudda.

Smá blæðing á stungustaðnum er eðlileg.

### 9. SKREF: Hvernig á að farga Hukyndra áfyllta lyfjapennanum?

**Skref 9a.** Setjið notuðu nálarnar, lyfjapennana og beitta hluti í ílát fyrir beitta hluti strax eftir notkun (sjá mynd N).

**Ekki henda (farga) lausum nálum og sprautum með heimilissorpi**

**Skref 9b.** Glæra lokinu, sprittþurrkunni, bómullarhnoðranum eða grisjunni og umbúðunum má henda með heimilissorpi.



Mynd N

Ef þú átt ekki ílát fyrir beitta hluti getur þú notað heimilisílát sem er:

- gert úr þykku plasti,
- er hægt að loka með þéttu loki, sem þolir stungur án þessi að beittir hlutir komist út.
- upprétt og stöðugt á meðan notkun stendur,
- lekur ekki og
- er merkt til að vara við hættulegum úrgangi innan þess.

Þegar ílátið fyrir beitta hluti er næstum fullt verður þú að fara eftir leiðbeiningum á hverjum stað til að farga því á réttan hátt.

**Ekki** farga ílátinu fyrir beitta hluti með heimilissorpinu.

**Ekki** endurvinna ílátið fyrir beitta hluti.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Hukyndra 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu adalimumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér einnig **áminningarkort sjúklings**, sem innheldur mikilvægar upplýsingar er varða öryggi sem hafa þarf í huga áður en byrjað er að nota Hukyndra og á meðan meðferð með Hukyndra stendur. Hafðu **áminningarkortið** með þér **meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu af Hukyndra**.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Hukyndra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hukyndra
3. Hvernig nota á Hukyndra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hukyndra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Leiðbeiningar um notkun

#### 1. Upplýsingar um Hukyndra og við hverju það er notað

Hukyndra inniheldur virka efnið adalimumab.

Hukyndra er til meðferðar á

- Iktsýki
- Skellusóra
- Graftarmyndandi svitakirtlabólgu
- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu
- Æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar



Virka efnið í Hukyndra, adalimumab er manna einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast sérstöku markefni.

Markefni adalimumabs er prótein sem kallast TNF $\alpha$ , sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (varnarkerfi) og er til staðar í auknu magni í bólgusjúkdómunum sem taldir eru upp hér að ofan. Með því að bindast við TNF $\alpha$ , dregur Hukyndra úr bólguferlinu í þessum sjúkdómum.

### Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum.

Hukyndra er notað til meðferðar á meðalalvarlegri eða alvarlegri iktsýki hjá fullorðnum. Hugsanlega færðu fyrst önnur sjúkdómstemplandi gigtarlyf t.d. metotrexat. Ef svörun við þeim lyfjum er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

Einnig má nota Hukyndra til meðferðar við alvarlegri, virkri og versnandi iktsýki, án fyrri meðferðar með metotrexati.

Hukyndra getur hægt á skemmdum í liðum sem bólgusjúkdómurinn veldur og auðveldað hreyfiliðleika.

Læknirinn ákveður hvort Hukyndra verði notað með metotrexati eða eitt sér.

### Skellusóri

Skellusóri er húðkvilli sem veldur rauðum, flagnandi, hörðum skellum á húð með silfurleitu hreistri. Skellusóri getur einnig haft áhrif á neglur sem veldur því að þær molna, verða þykkari og lyftast frá naglabeði, sem getur verið sársaukafullt.

Hukyndra er notað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum langvinnum skellusóra hjá fullorðnum.

### Graftarmyndandi svitakirtlabólga

Graftarmyndandi svitakirtlabólga (Hidradenitis suppurativa, HS) er langvinnur og oft sársaukafullur bólgusjúkdómur í húð. Einkenni geta verið viðkvæmir hnúðar (hnútar) og graftarkýli sem gröftur getur lekið úr. Oftast koma þau fram á ákveðnum svæðum húðarinnar eins og undir brjóstum, í handarkrika, á innanverðum lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur einnig orðið á svæðum sem einkenni koma fram á.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá fullorðnum
- meðalalvarlegri eða alvarlegri graftarmyndandi svitakirtlabólgu hjá unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára.

Hukyndra getur minnkað fjölda hnúða og graftarkýla af völdum sjúkdómsins og verk sem oftast tengist þessum sjúkdómi. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í meltingarveginum.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegum til alvarlegs Crohns sjúkdóms hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegum til alvarlegs Crohns sjúkdóms hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára.

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli.

Hukyndra er notað til meðferðar á

- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá fullorðnum og
- meðalalvarlegri eða alvarlegri sáraristilbólgu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára

Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar

Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar er bólgusjúkdómur sem hefur áhrif á ákveðna hluta augans.

Hukyndra er notað til meðferðar hjá

- Fullorðnum með æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í aftari hluta augans
- Börnum frá 2 ára aldri með langvinna æðahjúpsbólgu sem ekki er af völdum sýkingar með bólgu í framhluta augans

Bólgan getur leitt til skerðingar á sjón og/eða fljótandi agna í auganu (svartir punktar eða grannar línur sem hreyfast yfir sjónsviðið). Hukyndra dregur úr þessum bólgum. Hugsanlega færðu fyrst önnur lyf. Ef svörun við þeim er ekki nægjanleg verður þér gefið Hukyndra.

## **2. Áður en byrjað er að nota Hukyndra**

### **Ekki má nota Hukyndra:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir adalimumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Mikilvægt er að skýra læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar, til dæmis hita, sár, þreytutilfinningu, tannvandamál.
- ef þú ert með meðalalvarlega eða alvarlega hjartabilun. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur haft eða ert með alvarlegan hjartasjúkdóm (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Hukyndra er notað.

## Ofnæmisviðbrögð

- Ef þú færð ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og þyngslum fyrir brjósti, önglhjóðum, sundli, bólgu eða útbrotum skaltu hætta að nota Hukyndra og hafa tafarlaust samband við lækinn þar sem í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessi viðbrögð verið lífshættuleg.

### Sýkingar

- Ef þú ert með sýkingu, þar með talda langvarandi sýkingu eða sýkingu á hluta líkamans (t.d. fótasár), skaltu leita ráða hjá læknum áður en notkun Hukyndra hefst. Ef þú ert í vafa skaltu hafa samband við lækinn.
- Hætta á sýkingum er meiri meðan á meðferð með Hukyndra stendur. Þessi hætta getur verið aukin ef þú ert með vandamál tengd lungum. Þessar sýkingar geta verið alvarlegar og m.a. verið:
  - berklar
  - sýkingar af völdum veira, sveppa, sníkjudýra eða baktería
  - alvarleg blóðsýking (sýklasótt)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þessar sýkingar verið lífshættulegar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni um sýkingu eins og hita, sár, þreytu eða tannvandamál. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun Hukyndra í einhvern tíma.

- Segðu læknum frá því ef þú átt heima eða ferðast á svæðum þar sem sveppasýkingar (til dæmis váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis)) eru mjög algengar.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur sögu um endurteknar sýkingar eða aðra sjúkdóma sem auka hættu á sýkingum.
- Ef þú ert eldri en 65 ára getur þér verið hættara við að fá sýkingar þegar Hukyndra er notað. Þú og læknirinn ættuð að vera vakandi fyrir einkennum sýkingar meðan á meðferð með Hukyndra stendur. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú færð einkenni sýkingar eins og hita, sár, þreytutilfinningu eða tannvandamál.

### Berklar

- Mjög mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú hefur einhvern tíma fengið berkla eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Ef þú ert með virka berkla áttu ekki að nota Hukyndra.
  - Vegna þess að greint hefur verið frá berklum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með adalimumab mun læknirinn leita að einkennum um berkla áður en meðferð með Hukyndra hefst. Það felst í ítarlegu mati meðal annars sjúkrasögu og viðeigandi skimunarprófum (t.d. röntgenmyndataka af lungum og berklahúðpróf). Framkvæmd og niðurstöður prófanna á að skrá í **áminningarkortið**.
  - Berklar geta komið fram meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú hafir fengið meðferð til að fyrirbyggja berkla.
  - Ef einkenni um berkla (til dæmis þrálátur hósti, þyngdartap, orkuleysi, hitavella) eða aðrar sýkingar koma fram meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.

### Lifrabólga B

- Segðu læknum frá því ef þú berð í þér lifrabólgu B veiru (HBV), ef þú ert með virka HBV eða heldur að þú sért í hættu á að fá HBV.

- Læknirinn á að prófa þig með tilliti til lifrabólgu B. Hjá þeim sem bera HBV í sér getur adalimumab valdið því að veiran verði virk á ný.
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum, einkum hjá þeim sem nota önnur lyf sem bæla ónæmiskerfið, getur endurvirkjun HBV verið lífshættuleg.

### Skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi

- Ef þú átt fyrir höndum skurðaðgerð eða aðgerð í munnholi skal segja læknum frá því ef þú notar Hukyndra. Læknirinn gæti ráðlagt tímabundið hlé á notkun lyfsins.

### Afmýlingarsjúkdómur

- Ef þú ert með eða færð afmýlingarsjúkdóm (sjúkdómur sem hefur áhrif á einangrandi lagið í kringum taugarnar, eins og heila- og mænusigg (MS, multiple sclerosis)), ákveður læknirinn hvort rétt sé að þú fái eða haldir áfram að fá Hukyndra. Segðu læknum tafarlaust frá ef þú færð einkenni eins og breytta sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum eða dofa eða náladofa í einhverjum hluta líkamans.

### Bólusetningar

- Ákveðin bóluefni geta valdið sýkingum og á ekki að nota samtímis meðferð með Hukyndra.
  - Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú færð bóluefni.
  - Mælt er með því ef mögulegt er að börn verði bólusett samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir þeirra aldur, áður en meðferð með Hukyndra er hafin.
  - Ef þú hefur fengið Hukyndra á meðgöngu, getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingar í allt að fimm mánuði eftir að þú fékkst síðasta Hukyndra skammtinn á meðgöngu. Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hukyndra á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni.

### Hjartabilun

- Ef þú ert með væga hjartabilun og þú ert í meðferð með Hukyndra þarf læknirinn að fylgjast nákvæmlega með ástandi hjartabilunarinnar. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan hjartakvilla. Ef þú færð ný einkenni eða versnandi einkenni hjartabilunar (t.d. mæði eða bjúg á fótum) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Læknirinn mun ákveða hvort þú átt að nota Hukyndra.

### Hiti, marblettir, blæðingar eða fölví

- Vera má að hjá sumum sjúklingum myndi líkaminn ekki nægilega mikið af blóðfrumum sem hjálpa líkamanum að verjast sýkingum eða hjálpa til við að stöðva blæðingar. Vera má að læknirinn ákveði að stöðva meðferðina. Þeir sem fá þralátan hita, fá auðveldlega marbletti eða blæðingar eða eru óeðlilega fölvir eiga tafarlaust að leita til læknis.

### Krabbamein

- Örsjaldan hefur verið greint frá ákveðnum tegundum krabbameina hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem nota adalimumab eða aðra TNF-blokka.
  - Vera má að þeir sem eru með alvarlega iktsýki og hafa verið með hana lengi séu í meiri hættu en almennt gerist hvað það varðar að fá eitlkrabbamein (krabbamein sem hefur áhrif á eitlana) og hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóðið og beinmergin).

- Vera má að hættan á því að fá eitilkrabbamein, hvítblæði eða aðrar tegundir krabbameins sé meiri hjá þeim sem nota Hukyndra. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur sést sjaldgæf og alvarleg gerð æxla hjá sjúklingum sem nota adalimumab. Sumir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með azathioprini eða 6-mercaptopurini.
  - Látið lækninn vita ef azathioprin eða 6-mercaptopurin er notað samhliða Hukyndra.
  - Komið hafa fram tilvik um húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem nota adalimumab.
  - Ef ný sár á húð koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef sár sem fyrir eru breyta um útlit skal hafa samband við lækni.
- Greint hefur verið frá krabbameinum, öðrum en eitilkrabbameinum, hjá sjúklingum með ákveðna tegund lungnasjúkdóms sem kallast langvinnur teppulungnasjúkdómur (COPD) sem eru í meðferð með öðrum TNF-blokka. Ef þú ert með langvinnan teppulungnasjúkdóm eða reykir mikið, skaltu ræða við lækinn um hvort meðferð með TNF-blokka henti þér.

### Sjálfsöfnæmissjúkdómar

- Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur meðferð með Hukyndra leitt til heilkennis sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome). Hafðu samband við lækinn ef einkenni eins og viðvarandi óútskýrð útbrot, hiti, liðverkir eða þreyta eiga sér stað.

### **Börn og unglingar**

- Bólusetningar: ef mögulegt er ætti barnið að vera búið að fá allar bólusetningar sem því ber, áður en það fær Hukyndra.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Hukyndra**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú skalt ekki nota Hukyndra með lyfjum sem innihalda eftirtalin virk efni vegna aukinnar hættu á alvarlegum sýkingum:

- anakinra
- abatacept.

Nota má Hukyndra ásamt:

- metotrexati
- ákveðnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (til dæmis sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og gullsambönd til inndælingar)
- sterum og verkjastillandi lyfjum, að bólgueyðandi gigtarlyfjum meðtöldum.

Leitið til læknisins ef spurningar vakna.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Þú skalt íhuga að nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun og halda áfram notkun hennar í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðustu meðferð með Hukyndra.
- Ef þú ert barnshafandi, heldur að þú geti verið barnshafandi eða fyrirhugar að eignast barn skal leita ráða hjá læknum varðandi notkun þessa lyfs.
- Hukyndra skal aðeins nota á meðgöngu ef þörf krefur.
- Samkvæmt meðgöngurannsókn var ekki meiri áhætta varðandi fæðingargalla þegar móðirin hafði fengið adalimumab á meðgöngu borið saman við mæður með sama sjúksóm sem ekki fengu adalimumab.
- Nota má Hukyndra meðan á brjóstgjöf stendur.
- Ef þú færð Hukyndra á meðgöngu getur barnið verið í aukinni hættu á að fá sýkingu.

- Mikilvægt er að upplýsa lækni barnsins og annað heilbrigðisstarfsfólk um notkun Hukyndra á meðgöngu svo hægt sé að ákveða hvenær hægt sé að gefa barninu bóluefni. Varðandi nánari upplýsingar um bóluefni sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

### Akstur og notkun véla

Hukyndra getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs, til að hjóla eða til notkunar véla. Tilfinning að herbergi snúist og sjóntruflanir geta komið fyrir eftir notkun Hukyndra.

### Hukyndra inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Hukyndra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagðir skammtar Hukyndra fyrir hverja samþykta ábendingu (notkun) eru sýndir í eftirfarandi töflu. Læknirinn getur ávísað öðrum styrkleika af Hukyndra ef þú þarft annan skammt.

| <b>Iktsýki</b>               |  |  |
|------------------------------|--|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b> | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b> | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir                   | 40 mg aðra hverja viku                 | Við iktsýki er gjöf metotrexats haldið áfram samhliða notkun Hukyndra. Ef læknirinn ákveður að metotrexat henti ekki, má gefa Hukyndra eingöngu.<br><br>Ef þú ert með iktsýki og færð ekki metotrexat samhliða Hukyndra, getur læknirinn ákveðið að gefa Hukyndra 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |

| <b>Skellusóri</b>            |   |  |
|------------------------------|---|--|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b> | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>  | <b>Athugasemdir</b>  |
| Fullorðnir                   | Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku sem byrjað er á einni viku eftir fyrsta skammtinn. | Ef fullnægjandi svörun er ekki náð, læknirinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |

| <b>Graftarmyndandi svitakirtlabólga</b>               |   |   |
|---|---|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                          | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>  | <b>Athugasemdir</b>   |
| Fullorðnir  | Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg skammtur (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar. Eftir tvær vikur til viðbótar á að halda áfram með 40 mg skammt einu sinni í viku eða 80 mg aðra hverja viku eins og lækurinn hefur ávísað. | Mælt er með því að nota útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á sýkt svæði.   |
| Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, 30 kg eða þyngdri | Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, sem hefst einni viku síðar.   | Ef þú færð ekki fullnægjandi svörun við Hukyndra 40 mg aðra hverja viku, lækurinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku.<br><br>Mælt er með því að nota útvortis sóttþreinsandi vökva daglega á sýkt svæði. |

| <b>Crohns sjúkdómur</b>  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>   | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>  | <b>Athugasemdir</b>   |
| Börn, unglíngar og fullorðnir frá 6 ára aldri sem vega 40 kg eða meira | Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg tveimur vikum síðar.<br><br>Ef óskað er eftir hraðari svörun getur verið að lækurinn ávísi fyrst 160 mg skammti (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling) tveimur vikum síðar.<br><br>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku. | Lækurinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |
| Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára sem vega minna en 40 kg      | Hukyndra 80 áfylltu sprautuna skal ekki gefa börnum eða unglíngum sem eru léttari en 40 kg og með Crohns sjúkdóm þar sem ekki er hægt að gefa lægri skammt en 80 mg   |   |

| <b>Sáraristilbólga</b>       |  |   |
|------------------------------|--|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b> | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>   |
| Fullorðnir                   | Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), | Lækurinn getur aukið skammtinn í 40 mg vikulega eða 80 mg aðra hverja viku. |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.</p>  |  |
| Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru minna en 40 kg að þyngd | <p>Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg (ein 40 mg inndæling) tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 40 mg aðra hverja viku.</p>   | Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af adalimumab sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri. |
| Börn og unglingar frá 6 ára aldri sem eru 40 kg eða þyngri        | <p>Fyrsti skammturinn 160 mg (tvær 80 mg inndælingar sama daginn eða ein 80 mg inndæling á dag tvo daga í röð), síðan 80 mg (ein 80 mg inndæling), tveimur vikum síðar.</p> <p>Síðan er venjulegur skammtur 80 mg aðra hverja viku.</p> | Þú átt að halda áfram að taka þann skammt af adalimumab sem þú er vön/vanur, jafnvel eftir að þú hefur náð 18 ára aldri. |

| <b>Æðahjúpsbólga sem ekki er af völdum sýkingar</b>        |  |   |
|--|--|---|
| <b>Aldur eða líkamsþyngd</b>                               | <b>Hve mikið á að gefa og hve oft?</b>   | <b>Athugasemdir</b>   |
| Fullorðnir   | Fyrsti skammturinn 80 mg (ein 80 mg inndæling), síðan 40 mg aðra hverja viku, einni viku eftir upphafsskammtinn. | Áfram má nota barkstera og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið samhliða notkun Hukyndra. Hukyndra má einnig gefa eitt og sér.   |
| Börn og unglingar frá 2 ára aldri sem eru 30 kg eða þyngri | 40 mg aðra hverja viku.  | Læknirinn getur ávísað 80 mg upphafsskammti sem er gefinn einni viku áður en byrjað er að nota venjulegan skammt, 40 mg aðra hverja viku. Mælt er með notkun metotrexats samhliða Hukyndra. |

### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Hukyndra er gefið með inndælingu undir húð.

**Nákvæmar leiðbeiningar um hvernig inndælingu Hukyndra skuli háttað eru í kafla 7 „Leiðbeiningar um notkun“.**

### **Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður**

Ef þú sprautar þig fyrir slysi með Hukyndra oftar en læknirinn eða lyfjafræðingur ráðlagði skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og láta vita að þú hafir notað stærri skammt. Hafðu ytri umbúðir lyfsins eða hettuglasið ávallt með þér, jafnvel þótt það sé tomt.



## **Ef gleymist að nota Hukyndra**

Ef þú gleymir að sprauta þig með Hukyndra skaltu sprauta þig með skammti strax og þú manst eftir því. Síðan áttu að nota næsta skammt eins og upprunaleg áætlun gerði ráð fyrir ef þú hefur ekki gleymt skammti.

## **Ef hætt er að nota Hukyndra**

Ræða skal við lækinn um hvort hætta eigi að nota Hukyndra. Einkennin geta komið aftur ef þú hættir að nota Hukyndra.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi slæmar. Hins vegar geta aðrar verið alvarlegar og þarfnast meðferðar. Aukaverkanir geta komið fram í allt að 4 mánuði eftir síðustu meðferð með Hukyndra.

### **Ef þú finnur fyrir eftirfarandi, skaltu hafa samband við lækinn án tafar**

- alvarleg útbrot, ofsakláði eða önnur einkenni ofnæmis
- bjúgur í andliti, á höndum, á fótum
- öndunar-, kyngingarferðleikar
- mæði við hreyfingu eða þegar lagst er útaf eða bjúgur á fótum

### **Segðu læknum eins fljótt og mögulegt er ef þú finnur fyrir eftirfarandi**

- einkenni sýkingar eins og hiti, veikindatilfinning, sár eða tannvandamál, sviði við þvaglát
- máttleysi eða þreyta
- hósti
- náladofi
- dofi
- tvísýni
- máttleysi í hand- eða fótleggjum
- kúla/ójafna í húð eða sár sem grær ekki
- einkenni sem benda til blóðsjúkdóma, svo sem viðvarandi hiti, marblettir, blæðingar eða fölvi

Einkennin sem lýst er hér að framan geta verið vísbendingar um eftirfarandi aukaverkanir sem fram hafa komið í tengslum við notkun adalimumabs:

### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)**

- áhrif á stungustað (þ.m.t. sársauki, þroti, roði eða kláði)
- sýkingar í öndunarvegi (þ.m.t. kvef, nefrennsli, sýking í ennisholum, lungnabólga)
- höfuðverkur
- kviðverkir
- ógleði og uppköst
- útbrot
- verkir í beinagrindarvöðvum

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)**

- alvarlegar sýkingar (þ.m.t. blóðsýking og inflúensa)
- sýkingar í meltingarfærum (þ.m.y. maga- og þarmabólga)

- húðsýkingar (þ.m.t. húðbeðsbólga og ristill)
- eyrnasýking
- munnsýkingar (þ.m.t. tannsykingar og áblástur)
- sýkingar í kynfærum
- þvagfærasýking
- sveppasýking
- sýking í liðum
- góðkynja æxli
- húðkrabbamein
- ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. árstíðabundið ofnæmi)
- vökvaskortur
- skapsveiflur (þ.m.t. þunglyndi)
- kvíði
- svefnörðugleikar
- skyntruflanir eins og náladofi eða doði
- mígreni
- þrýstingur á taugarót (þ.m.t. verkir neðst í baki og í fótum)
- sjóntruflanir
- augnbólga
- bólga í augnlöki og bólga í auga
- svimi (tilfinning um sundl eða að allt snúist)
- tilfinning um hraðan hjartslátt
- hár blóðþrýstingur
- hitaroði
- margúll (söfnun blóðs utan æða)
- hósti
- astmi
- mæði
- blæðingar frá meltingarvegi
- meltingartruflanir (þ.m.t. meltingartregða, upphemba, brjóstsviði)
- vélindabakflæði
- sicca heilkenni (þ.m.t. þurr augu og þurr munnur)
- kláði
- útbrot með kláða
- mar
- húðbólgur (eins og exem)
- brotnar neglur á fingrum og tám
- aukin svitamyndun
- hárlos
- ný tilvik eða versnun sóra
- vöðvakrampar
- blóð í þvagi
- nýrnavandamál
- brjóstverkur
- bjúgur (þroti)
- hiti
- fækkun á blóðflögum með aukinni hættu á blæðingum eða mari
- skert sáragræðsla

### **Sjaldgæfar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- tækifærissýkingar (þar á meðal berklar og aðrar sýkingar sem eiga sér stað við minnkaða mótstöðu gegn sjúkdómum)
- sýkingar í taugakerfi (þ.m.t. veirumengisbólga)

- augnsýkingar
- bakteríusýkingar
- sarpbólga (bólga og sýking í þörmum)
- krabbamein
- eitlakrabbamein
- sortuæxli
- ónæmisröskun sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (kemur yfirleitt fram sem sarklíki)
- æðabólga
- skjálfti
- taugakvilli
- heilablóðfall
- heyrnartap, suð fyrir eyrum
- hjartsláttarónot, eins og sleppt sé úr slögum
- hjartavandamál sem valda mæði eða ökklabjúg
- hjartaáfall
- ósæðargúll, bólga og tappi í bláæð, lokun í æð
- lungnasjúkdómar sem valda mæði (þ.m.t. bólga)
- blóðtappi í lungum (fyrirstaða í lungnaslagæð)
- fleiðrúvökvi (óeðlileg vökvasöfnun í brjóstholi)
- brisbólga sem veldur slæmum verkjum í kvið og baki
- kyngingarerfiðleikar
- andlitsbjúgur (þroti í andliti)
- gallblöðrubólga, gallsteinar
- fitulifur
- nætursviti
- ör
- óeðlilegt niðurbrot vöðva
- rauðir úlfar (þ.m.t. bólga í húð, hjarta, lungum, liðum og öðrum líffærakerfum)
- svefntruflanir
- getuleysi
- bólgur

**Mjög sjaldgæfar** aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg)
- veruleg ofnæmisviðbrögð með losti
- heila- og mænisigg
- taugaraskanir (t.d. bólga í sjóntaug og Guillain-Barré heilkenni sem getur valdið vöðvamáttleysi, óeðlilegri skynjun, náladofa í handleggjum og efri hluta líkamans)
- hjartað hættir að slá
- bandvefsmyndun í lungum (örmyndun)
- gatmyndun í þörmum
- lifrabólga
- endurvirkjun lifrabólgu B
- sjálfsnæmis lifrabólga (bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis líkamans)
- æðabólga í húð
- Stevens-Johnson heilkenni (snemmkomin einkenni eru m.a. slappleiki, hiti, höfuðverkur og útbrot)
- bjúgur í andliti (þroti í andliti) í tengslum við ofnæmisviðbrögð
- regnbogaroðasótt (húðútbrot með bólgu)
- heilkenni sem líkist rauðum úlfum
- ofnæmisbjúgur (staðbundin bólga í húðinni)
- húðskæningur (rauð-fjólublá húðútbrot með kláða)

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- T-frumueitilæxli í lifur og milta (mjög sjaldgæft krabbamein í blóði sem er oft banvænt)
- Merkel-frumu krabbamein (tegund húðkrabbameins)
- Kaposi-sarkmein, sjaldgæft krabbamein sem tengist sýkingu af herpesveiru nr. 8 (HHV8). Kaposi-sarkmein birtist oftast sem purpuralit sár á húð.
- lifrabílu
- versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- þyngdaraukning (um er að ræða litla þyngdaraukningu hjá flestum sjúklingum)

Sumar aukaverkanir sem sést hafa við notkun adalimumabs geta verið án einkenna og eru aðeins uppgötvaðar við blóðrannsóknir. Þar á meðal eru:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast fá í blóði
- rauð blóðkorn mælast fá í blóði
- hækkuð blóðfita
- hækkuð lifrarením

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

- hvít blóðkorn mælast mörg í blóði
- blóðflögur mælast fáar í blóði
- hækkuð þvagsýra í blóði
- óeðlilegar mælingar á natríum í blóði
- kalsíum mælist lágt í blóði
- fosfat mælist lágt í blóði
- hár blóðsykur
- laktat dehydrogenasi mælist hár í blóði
- sjálfsmótefni mælast í blóði
- kalíum mælist lágt í blóði

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bilirúbín mælist hækkað (lifrablóðpróf)

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

- hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur mælast fáar í blóði

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Hukyndra**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum/þynnu/öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er s'ðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Önnur geymsluskilyrði:

Staka Hukyndra áfyllta sprautu má geyma við stofuhita (20 °C til 25 °C) í að hámarki 30 sólarhringa samfleytt ef nauðsyn krefur (t.d. á ferðalögum) – vertu viss um að sprautan sé varinn gegn ljósi. Þegar sprautan hefur verið tekinn úr kæli til geymslu við stofuhita í 20 °C til 25 °C **verður að nota hana innan 30 sólarhringa en annars farga honum**, jafnvel þótt hún sé settur aftur í kæli.

Skráðu niður dagsetninguna sem sprautan er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga henni.

Ekki nota lyfið ef vökvin er gruggugur, hefur breytt um lit, eða ef það eru flögur eða agnir í honum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hukyndra inniheldur

Virka efnið er adalimumab.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, súkrósi, pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (fyrir PH—stillingu) og Natríumhýdroxíð (fyrir PH—stillingu).

### Lýsing á útliti Hukyndra og innihaldi pakkninga

Hukyndra 80 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með nálarvörn kemur sem dauðhreinsuð lausn af 80 mg af adalimumabi leystu í 0,8 ml af lausn.

Hukyndra áfyllt sprauta er úr gleri og inniheldur adalimumab lausn.

Hver pakkning inniheldur 1 áfyllta sprautu í þynnupakkningu, með 1 sprittþurrku.

### Markaðsleyfishafi

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

### Framleiðandi

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Þýskalandi

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavík, 101  
Ísland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

RAFARM A.E.B.E.  
Τηλ: +30 2106776550

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: +33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Κύπρος**  
STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Sverige**  
STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Latvija**  
UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið, þar með talið myndband sem sýnir hvernig á að nota áfyllt sprautuna, eru fáanlegar með því að skanna QR kóðann sem er hér á eftir eða á ytri öskjunni með snjallsíma. Sömu upplýsingar eru einnig fáanlegar á eftirfarandi slóð:

[hukyndrapatients.com](http://hukyndrapatients.com)

QR kóði settur inn síðar

## 7. Leiðbeiningar um notkun

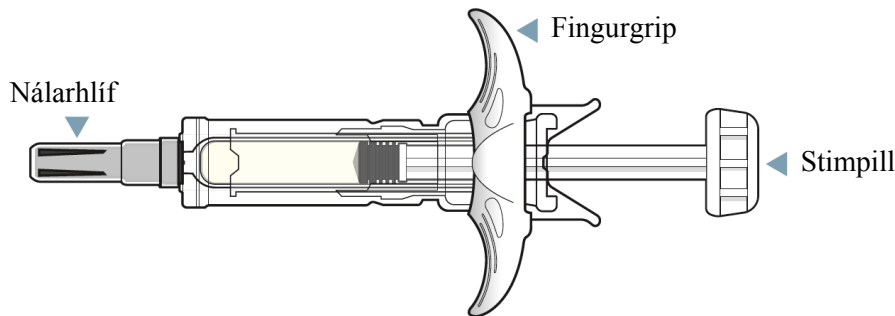
### LEIÐBEININGAR UM NOTKUN

#### Hukyndra (adalimumab) áfyllt sprauta

#### 80 mg/0,8 ml stungulyf, lausn til notkunar undir húð

Vinsamlegast lesið þessar notkunarleiðbeiningar vandlega áður en einnota Hukyndra áfyllta sprautan er notuð.

#### Hukyndra áfyllt sprauta



Mikilvægar upplýsingar sem þú verður að vita áður en þú notar einnota Hukyndra áfylltu sprautuna.

#### Mikilvægar upplýsingar:

- Aðeins til notkunar undir húð
- **Ekki nota** sprautuna og hringið í heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing ef:
  - Vökvinn er gruggugur, hefur breytt um lit eða ef í honum eru flögur eða agnir.
  - Fyrningardagsetningin er liðin.
  - Ef vökvinn hefur frosið (jafnvel þó hann hafi þiðnað) eða verið skilinn eftir í beinu sólarljósi.
  - Ef áfyllta sprautan hefur dottið eða hún kramist
- Haldið nálarhlífinni á þangað til rétt fyrir inndælingu. Geymið Hukyndra þar sem börn ná ekki til.
- Sjá kafla 5 í fylgiseðlinum til að sjá hvernig geyma á einnota áfylltu sprautuna.

#### Fyrir inndælingu:

Heilbrigðisstarfsmaður á að sýna þér hvernig nota skal einnota áfylltu Hukyndra sprautuna áður en þú notar hana í fyrsta sinn.

#### **Þeir sem áður hafa notað adalimumab sprautur:**

Jafnvel þó þú hafir notað aðrar adalimumab sprautur sem hafa verið á markaði áður, vinsamlegast lesið allar leiðbeiningarnar til að þú getir skilið hvernig á að nota þennan búnað á réttan hátt áður en þú hefur inndælingu.

#### **Spurningar um notkun á Hukyndra áfylltu sprautunni?**

Talaðu við heilbrigðisstarfsmann ef þú ert með spurningar.

#### **Undirbúningur inndælingar með áfylltu Hukyndra sprautunni**

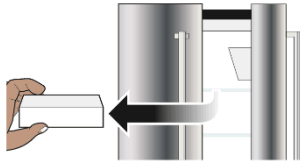
**1. SKREF:** Takið sprautuna út úr ísskápnum og hitið hana upp í 20 °C til 25 °C gráður í 15-30 mínútur

1.1 Takið Hukyndra úr ísskápnum (sjá mynd A).



1.2 Geymið Hukyndra við 20 °C til 25 °C í 15 til 30 mínútur fyrir inndælingu (sjá mynd B).

- **Ekki** fjarlægja gráu nálarhlífina á meðan þið látið Hukyndra ná 20 °C til 25 °C
- **Ekki** hita Hukyndra á neinn annan hátt, t.d. **skal ekki** hita það í örbylgjuofni eða í heitu vatni.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef vökvinn hefur frosið (jafnvel þó hann hafi þiðnað).



Mynd A



Mynd B

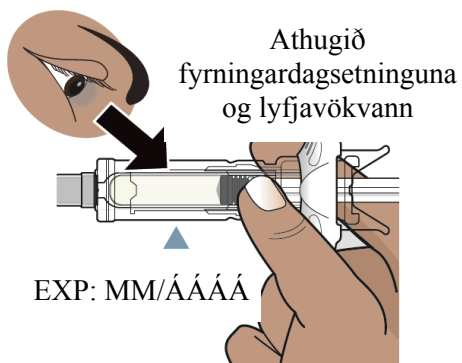
## 2. SKREF: Athugið fyrningardagsetninguna og lyfjavökvann

2.1 Athugið fyrningardagsetninguna á merkimiðanum á sprautunni (sjá mynd C).

- **Ekki nota** áfylltu sprautuna ef fyrningardagsetningin (EXP) er liðin.

2.2 Athugið lyfjavökvann í sprautunni til að tryggja að hann sé tær og litlaus (sjá mynd C).

- **Ekki nota** sprautuna og hringið í heilbrigðisstarfsmann eða lyfjafræðing ef vökvinn er gruggugur, hefur breytt um lit eða ef flögur eða agnir eru í honum.



Mynd C

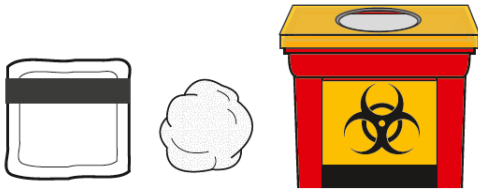
## 3. SKREF: Safnið saman áhöldum og þvoið hendur

3.1 Setjið eftirfarandi á hreint, flatt yfirborð (sjá mynd D):

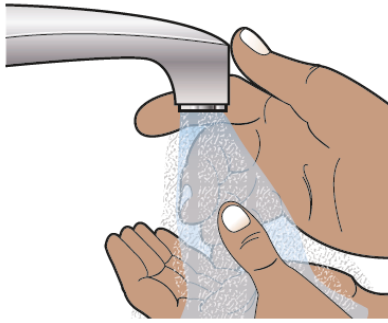
- 1 einnota áfyllt sprauta og sprittþurrka
- 1 bómullarhnoðri eða grisja (ekki innifalið)
- Förgunarílát fyrir beitta hluti (ekki innifalið). Sjá skref 9.

3.2 Þvoið og þurrkið hendurnar (sjá mynd E).

Spritt-  
þurrka



Mynd D



Mynd E

### **Inndæling Hukyndra áfylltu sprautunnar**

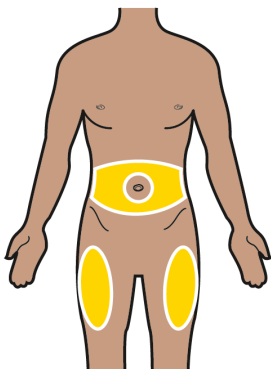
#### **4. SKREF: Veljið og hreinsið stungustaðinn**

4.1 Veljið stungustað (sjá mynd F):

- Framan á lærunum eða
- Kviðnum (maganum) að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Sem er annar en seinasti stungustaður (að minnsta kosti 3 cm frá seinasta stungustað).

4.2 Þurrkið stungustaðinn í hringhreyfingu með sprittþurrkunni (sjá mynd G).

- Sprautið ekki í gegnum fötin.
- Sprautið ekki í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, með ör, slit eða svæði með psoriasis.



Mynd F



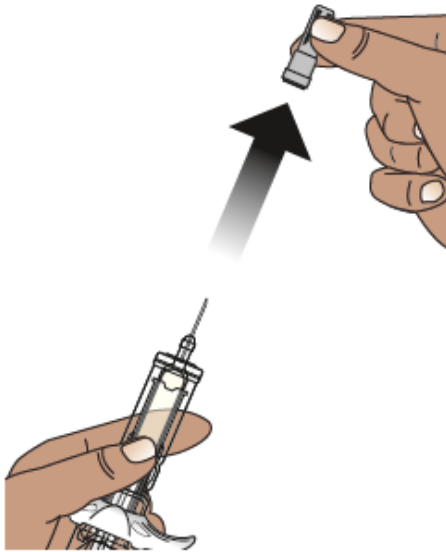
Mynd G

## 5. SKREF: Fjarlægið nálarhlífina

5.1 Haldið áfylltu sprautunni í annarri hendi (sjá mynd H).

5.2 Dragðu nálarhlífina varlega beint afmeð hinni hendinni (sjá mynd H).

- Hendið nálarhlífinni.
- Ekki setja hana aftur á.
- Ekki snerta nálina með fingrunum og passið að nálina snerti ekki neitt.
- Haldið áfylltu sprautunni þannig að nálina snúi upp. Þú gætir séð loft í áfylltu sprautunni. Ýtið stimplinum hægt inn til að sprauta loftinu út í gegnum nálina.
- Þú gætir séð dropa af vökva við enda nálarinnar. Þetta er eðlilegt.



Mynd H

## 6. SKREF: Haldið á sprautunni og klípið í húðina

6.1 Haldið sprautunni í annarri hendi milli þumalsins og vísifingurs og löngutangar, eins og blýanti (sjá mynd I). Ekki toga í stimpilinn.

6.2 Þrýstið hægt (klípið) svæðið með hreinsuðu húðinni við stungustaðinn (kviður eða læri) með hinni hendinni (sjá mynd J). Haldið þétt um húðina.



Mynd I



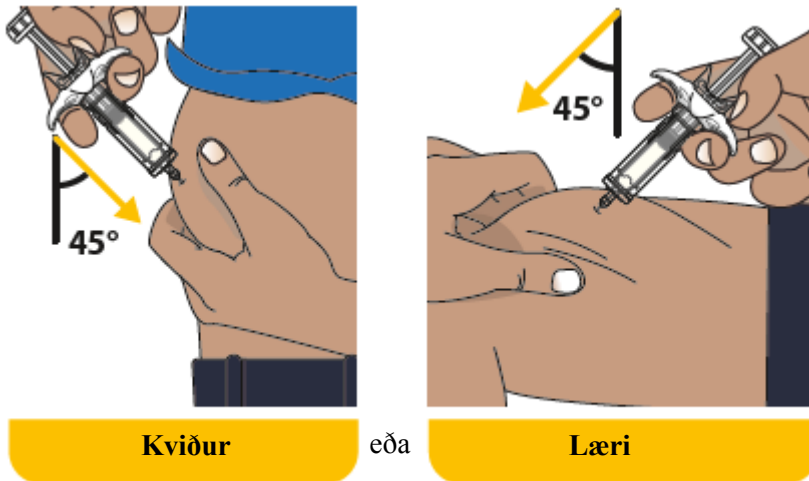
Mynd J

## 7. SKREF: Dælið inn lyfinu

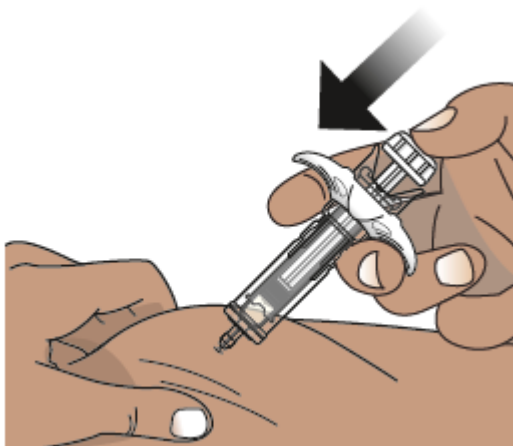
7.1 Með hraðri hreyfingu á að stinga nálinni með u.þ.b. 45 gráðu halla í húðina sem er klipið í (sjá mynd K).

- Eftir að nálin er komin inn, sleppið húðinni.

7.2 Ýtið stimplinum hægt inn alla leið þangað til öllum vökvanum hefur verið dælt inn og áfyllta sprautan er tóm (sjá mynd L).



Mynd K



Mynd L

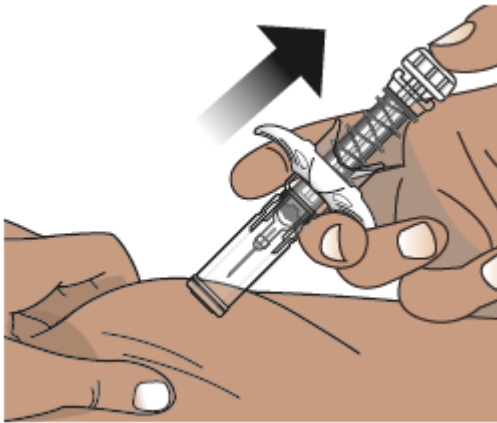
## 8. SKREF: Leyfið áfylltu sprautunni að dragast út úr húðinni

8.1 Lyftið fingrinum hægt af stimplinum. Stimpillinn mun lyftast með fingrinum og draga inn nálina úr stungustaðnum, í nálarhlífina (sjá mynd M)

- Nálin mun ekki dragast inn nema öllum vökvanum hafi verið dælt inn. Talaðu við lækinn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðing ef þú heldur að þú hafir ekki gefið fullan skammt.
- Það er eðlilegt að sjá gorm í kringum stimpilinn eftir að búið er að draga nálina inn.

8.2 Eftir að inndælingu er lokið, skal setja bómullarhnoðrann eða grisjuna yfir húðina þar sem stungan var gerð.

- **Ekki** nudda.
- Smá blæðing á stungustað er eðlileg.



Mynd M

### **Förgun áfylltu Hukyndra sprautunnar**

#### **9. SKREF: Fargið notuðu sprautunni í ílát fyrir beitta hluti**

9.1 Setjið notuðu nálarnar, sprauturnar og beitta hluti í ílát fyrir beitta hluti strax eftir notkun (sjá mynd N).

- **Ekki** henda (farga) lausum nálum og sprautum með heimilissorpi

9.2 Nálarhlífinni, sprittþurrkunni, bómullarhnoðranum og grisjunni má henda með heimilissorpi.



Mynd N

### Viðbótarupplýsingar fyrir förgun

- Ef þú átt ekki ílát fyrir beitta hluti getur þú notað heimilisílát sem er:
  - gert úr þykku plasti,
  - hægt að loka með þétu loki, sem þolir stungur án þessi að beittir hlutir komist út úr því.
  - upprétt og stöðugt á meðan notkun stendur,
  - lekur ekki og
  - er merkt til að vara við hættulegum úrgangi innan þess.

Þegar ílátið fyrir beitta hluti er næstum fullt verður þú að fara eftir leiðbeiningum á hverjum stað til að farga því á réttan hátt.

**Ekki** farga ílátinu fyrir beitta hluti með heimilissorpinu. **Ekki** endurvinna ílátið fyrir beitta hluti.

Ef þú ert með spurningar skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá hjálp.