I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

40 mg adalimumabot tartalmaz 0,4 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Yuflyma metotrexáttal együtt adva a következők kezelésére javallott:

- közepesen súlyos- súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek, beleértve a metotrexátot, nem bizonyultak hatásosnak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Yuflyma monoterápiaként is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát kezelés nem megfelelő.

Az adalimumab csökkenti a röntgenfelvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Yuflyma metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). A Yuflyma metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható (lásd 5. 1 pont). Az adalimumabot 2 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Yuflyma az aktív, enthesitis-asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A Yuflyma felnőttkori súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagált megfelelően a hagyományos kezelésre.

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

A Yuflyma-kezelés javallott azoknál a felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgeneltérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MR vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre vagy azokkal szemben intoleránsak.

Arthritis psoriatica

A Yuflyma javallott felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (disease- modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel.

A betegség sokízületi szimmetrikus altípusában szenvedő betegek körében (lásd 5. 1 pont) készített röntgenfelvételekkel kimutatták, hogy az adalimumab csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziós rátáját és javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

A Yuflyma a közepesen súlyos– súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Gyermekkori plakkos psoriasis

A Yuflyma súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Hidradenitis suppurativa (HS)

A Yuflyma aktív közepesen súlyos- súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél és serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

A Yuflyma közepesen súlyos- súlyos s aktivitású Crohn- betegség kezelésére javallott olyan betegeknél,

akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszánsokkal végzett teljes és megfelelő kezelésre, vagy akik nem tolerálják ezeket agyógyszereket vagy akiknél e gyógyszerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

Gyermekkori Crohn-betegség

Az közepesen súlyos- súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a gyógyszereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

A Yuflyma felnőttkori, közepesen súlyos- súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azatioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Yuflyma közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknél és serdülőknél (6 éves kortól), akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Uveitis

A Yuflyma javallot a nem fertőzéses eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére t olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknél, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermekkori uveitis

A Yuflyma a krónikus, nem fertőzéses eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Yuflyma-kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre a Yuflyma javallott. Javasolt, hogy a szemészek a Yuflyma - kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Yuflyma-val kezelt betegeknek egy Betegemlékeztető Kártyát is kell kapniuk.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Yuflyma-t szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Yuflyma-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más gyógyszerek (például kortikoszteroidok és/ vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiát.

A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kisebb teljes dózisra van szükségük. Amennyiben eltérő dózisra van szükség, akkor más adalimumabot tartalmazó gyógyszert kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik ezt.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Yuflyma javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Yuflyma-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem- szteroid gyulladáscsökkentők, (NSAID-ok), illetve analgetikumok adása is folytatható a Yuflyma-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4. 4 és az 5. 1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Yuflyma-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg adalimumabra vagy kéthetente 80 mg-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

Az adagolás megszakítása

Szükség lehet az adagolás megszakítására, például műtét előtt, vagy ha súlyos fertőzés alakul ki.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az adalimumab alkalmazásának 70 napra vagy hosszabb időre történt abbahagyását követő újrakezdése ugyanolyan mértékű klinikai választ és hasonló gyógyszerbiztonsági profilt eredményezett, mint amit az adagolás megszakítása előtt észleltek.

Spondylitis ankylopoetica spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis és arthritis psoriatica

A Yuflyma javasolt dózisa spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.
A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Mérlegelni kell, hogy érdemes-e a kezelést folytatni azoknál a betegeknél, akik ezen időszakon belül nem reagálnak.

Psoriasis

A Yuflyma javasolt kezdő dózisa felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdődózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten subcutan beadott 40 mg- os dózisok követnek.

A 16 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléseket gondosan újra értékelni olyan betegek esetében, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a terápiára.

A 16. hét után azoknál a betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a a kéthetente adott 40 mg Yuflyma-kezelésre, előnyös lehet a dózis növelése hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak az adag növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

Hidradenitis suppurativa

A Yuflyma javasolt adagja hidradenitis suppurativa-ban (HS) szenvedő felnőttek indukciós kezelésére az első napon 160 mg (négy 40 mg-os injekció egy nap alatt, vagy két 40 mg-os injekció naponta, két egymást követő napon), majd 80 mg két héttel később, a 15 napon (két 40 mg-os injekció egy nap alatt). Két héttel

később (29. nap) az adagolást hetente egyszer adott 40 mg vagy minden második héten adott 80 mg adásával kell folytatni (két 40 mg-os injekció egy nap alatt). Antibiotikum adása folytatható a Yuflyma kezelés alatt szükség esetén. A Yuflyma kezelés alatt javasolt a HS-es bőrelváltozások lokális antiszeptikus mosakodóval történő napi szintű kezelése.

12 héten túli kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem észlelhető javulás.
Amennyiben a kezelést meg kell szakítani, hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg Yuflyma adásával újrakezdhető (lásd 5.1 pont).

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan mérlegelni kell (lásd 5.1 pont).

Crohn-betegség

A közepesen súlyos–súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek esetében a javasolt Yuflyma indukciós adagolási rend 80 mg a 0. héten, amelyet a 2. héten 40 mg követ. Abban az esetben, ha a kezelésre gyorsabb válaszra van szükség, a 0. héten alkalmazott 160 mg-os adagolási rend (négy 40 mg-os injekció formájában egy nap alatt vagy két 40 mg-os injekció formájában naponta két egymást követő napon), majd a 2. héten alkalmazott 80 mg-os adagolási rend (két 40 mg-os injekció formájában egy nap alatt) alkalmazható azzal a tudattal, hogy a nemkívánatos hatások kialakulásának kockázata nagyobb az indukció során.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Yuflyma alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta jelek és tünetek, újrakezdhető a Yuflyma adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újrakezdésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők.
Olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Yuflyma-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Yuflyma-ra való emelésével.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelés folytatása a 12 héten át. A kezelés folytatását felül kell vizsgálni azoknál a betegeknél,akik ezen időszak alatt sem reagáltak a kezelésre.

Colitis ulcerosa

A javasolt Yuflyma javasolt indukciós dózisa közepesen súlyos– súlyos fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő felnőtt betegeknél 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában, egy nap alatt vagy két 40 mg-os injekció formájában, két egymást követő napon) és 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában, egy nap alatt). Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők.

Olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Yuflyma-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Yuflyma-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok alapján a kezelésre adott klinikai választ általában 2 - 8 héten belül kialakúl. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a Yuflyma-kezelés folytatása nem javasolt.

Uveitis

A Yuflyma javasolt dózisa felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg, amelyet a kezdődózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az adalimumab-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Yuflyma-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban.. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Yuflyma-kezelés elkezdése után lehet elkezdeni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A folyamatos hosszú távú kezelés haszon/kockázat értékelését évente el kell végezni (lásd 5.1 pont)

Különleges betegcsoportok

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges.

Vese- és/vagy májkárosodás

Az adalimumabot még nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolási ajánlások nem tehetők.

Gyermekek és serdülők

A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan gyermekeknek és serdülőknek, akiknek 40 mg-nál kisebb dózist kell kapniuk. Ha eltérő dózisra van szükség, akkor más adalimumabot tartalmazó gyógyszert kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik ezt.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Yuflyma ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő 2 évesnél idősebb betegek esetében a testtömegtől függ (1. táblázat). Az Yuflymát kéthetente kell beadni subcutaninjekció formájában.

1. táblázat. A Yuflyma dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg - < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg kéthetente

Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül érik el. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

2 évesnél fiatalabb betegek esetében az adalimumabnak ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Yuflyma ajánlott adagja enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6 évesnél idősebb betegek esetében a testtömegtől függ (2. táblázat). Az Yuflymát kéthetente kell beadni subcutaninjekció formájában.

2. táblázat. A Yuflyma dózisa enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük.

Az adalimumabot 6 évesnél fiatalabb enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Gyermekkori arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis, beleértve a spondylitis ankylopoeticát

Az adalimumabnak gyermekeknél és serdülőknél a spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori plakkos psoriasis

A Yuflyma ajánlott adagja gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknek 4-től betöltött 18 éves korig a testtömegtől függ (3. táblázat). A Yuflymát subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat. A Yuflyma dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	–
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kisebb teljes dózisra van szükségük.

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt. Amennyiben az adalimumab-kezelés újrakezdése javasolt, a fenti útmutatást kell követni a dózisra és az adagolás időtartamára vonatkozóan..

Ha újabb adag adalimumab-kezelés javasolt, az alábbi adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az adalimumabnak ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegeknél)

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal HS-ben szenvedő serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

A Yuflyma ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit az első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Yuflyma kezelésre, megfontolandó a Yuflyma adagját heti 40 mg-ra, vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Az antibiotikumok adását a Yuflyma kezelés alatt szükség esetén folytatni lehet. A Yuflyma kezelés alatt javasolt a HS-es bőrelváltozások lokális antiszeptikus mosakodóval történő napi szintű kezelése.

A 12 héten túli kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem észlelhető javulás.

Ha a kezelést meg kell szakítani, a Yuflyma adása újrakezdhető.

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan értékelni kell (a felnőttkori adatokat lásd 5.1 pont).

12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori Crohn-betegség

A Yuflyma ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő betegeknek 6-tólt betöltött 18 éves korig a testtömegtől függ (4. táblázat). A Yuflymát subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat. Adalimumab dózis Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	A fenntartó dózis a 4. héttől kezdve
< 40 kg	• 40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten * Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: • 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten *	–
≥ 40 kg	• 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten * Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: • 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten *	40 mg kéthetente

* Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kisebb teljes dózisra van szükségük.

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag növelése:

- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az adalimumabnak ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Yuflyma ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–17 éves korú betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Yuflyma-t subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: A Yuflyma dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	• 80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és • 40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)	• 40 mg minden második héten
≥ 40 kg	• 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva) és • 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)	• 80 mg minden második héten

*Azoknak a serdülőknek, akik a Yuflyma-kezelés alatt töltik be 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben az adalimumabnak a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori uveitis

A Yuflyma ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (6. táblázat). A Yuflyma-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekkori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

6. táblázat. A Yuflyma dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük.

A Yuflyma-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek, vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő dózis 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében ebben az adalimumabnak a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyének és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A Yuflyma-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

A használatra vonatkozó teljes utasításokat a betegtájékoztató tartalmazza.

Az adalimumab más hatáserősségben és kiszerelésben is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunista fertőzések (lásd 4. 4 pont).

Közepesen súlyos- súlyos szívelégtelenség (NYHA III/ IV) (lásd 4. 4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Yuflyma-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Yuflyma-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Yuflyma-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunista fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Yuflyma-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a Yuflyma- val való kezelést mindaddig abba kell hagyni, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Yuflyma adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel az immunoszuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Súlyos fertőzéseket, köztük bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba - és vírusfertőzés okozta sepsist és egyéb opportunista fertőzéseket, például listeriosist és pneumocystis fertőzést is leírtak az adalimumabot kapó betegeknél.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket köztük pneumoniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Az kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Yuflyma-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányábanA felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosissal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok például tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelés indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Yuflyma - kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4. 3 pont).

Minden, az alábbiakban megadott helyzetben nagyon gondosan kell mérlegelni a Yuflyma-kezelés előny/kockázat arányát.

Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a latens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját a Remicade-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelen.

Ha látens tuberculosist diagnosztizálnak, a látens tuberculosis helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberculotikus profilaktikus kezelésének a Yuflyma alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Yuflyma -kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis-tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei Yuflyma-val kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, a Yuflyma-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki

A betegeket tájékoztatni kell, hogy – Yuflyma -kezelés alatt vagy után – tuberculosisra jellemző tünetek (például tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunista fertőzések

A Yuflyma-kezelést kapó betegeknél opportunista fertőzéseket köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-gátlókat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan panaszok és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és vagy pulmonalis infiltrátumok vagy sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Yuflyma adását azonnal abba kell hagyni, és el kell kezdeni a megfelelő gombaellenes kezelést. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

<u>Hepatitis B reaktiválódása</u>

Krónikus hepatitis B-vírus-hordozó betegeknél (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük adalimumab) kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Yuflyma-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV-fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

A Yuflyma terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek- e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló

panaszok és tünetek. A HBV-hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Yuflyma adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisatiós betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Yuflyma-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisatiós betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Yuflyma adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség között. A nem fertőzéses eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség értékelésére

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Az adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció fordul elő a Yuflyma adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Yuflyma-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor- T -, B - és NK- sejtek, monocyták/ macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátlókkal végzett klinikai vizsgálatok során a TNF- gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük vanJelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T- sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T- sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. A kezelés során észlelt hepatosplenikus T- sejtes lymphoma esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket Crohn- betegség ellen egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6- merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Yuflyma-val történő egyidejű

adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Yuflyma-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akik kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Yuflyma -kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4. 8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUFA- kezelést kaptak, a Yuflyma- kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos- súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD- ban 7 szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF- antagonistákat.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának veszélyét (lásd 4. 8 pont) . A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (például hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (például thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Yuflyma- kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (például állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Yuflyma-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest- választ figyeltek meg a Pneumococcus 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy az adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet- e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy – ha lehetséges – a gyermekeknél és serdülőknél a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján

A Yuflyma-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (például BCG-vakcinával) való oltása, akik in utero adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF - antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak az adalimumabbal kezelt betegeknél. A Yuflyma-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/ II) szenvedők kezelésére. A Yuflyma kontraindikált a közepesen súlyos- súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4. 3 pont). A Yuflyma- kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Yuflyma- val való kezelés során autoantitestek képződése előfordulhat. Az adalimumab hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Yuflyma alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Yuflyma adását (lásd 4. 8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik
TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF- antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (például anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Yuflyma- val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Yuflyma-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. A Yuflyma-val kezelt arthroplasztikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak

Vékonybél-elzáródás

A Crohn- betegség miatt végzett kezelés hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknél ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 0,4 ml adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha az adalimumabot kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5. 1 pont).

Az adalimumab és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása” c. fejezetét).

Az adalimumab és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Yuflyma-kezelés után legalább öt hónapon keresztül

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmoknál végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5. 3 pont).

A TNF-αgátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

Az adalimumab átjuthat a méhlepényen az adalimumabbal a terhesség alatt kezelt nőknek született

csecsemők szérumába. Következésképpen ezek a csecsemők nagyobb fertőzési kockázatnak lehetnek kitéve. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (például BCG-vakcinával) való oltása, akik in utero adalimumab hatásának voltak kitéve.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G-fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Yuflyma alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuflyma csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Yuflyma alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő(lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült adalimumab kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,4% volt

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint például nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása soránA TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolják az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.
Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a szepszist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV-reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Mint például pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermek és serdülőkorú betegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 <1/10); nem gyakori (≥ 1/1000, <1/100); ritka (≥ 1 / 10,000 <1 / 1,000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat. Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	**Gyakoriság**	**Mellékhatás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumoniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumoniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos vírusos meningitist is), opportunista fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis [1)]
Jó -, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú neoplasia
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**

	Ritka	Leukaemia[1)]
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma[1)], Merkel-sejtes karcinóma (a bőr neuroendokrin daganata) [1)], Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopénia (beleértve a neutropéniát és az agranulocitózist is), anaemia
	Gyakori	Leucocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis[1)], vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia[1)]
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek:	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés[1)], remegés, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex demyelinisatiós betegségek (például neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma [1)]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus[1)], arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek:	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma

	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoea, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia[1)], interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem[1)]
	Ritka	Tüdőfibrosis[1)]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger, hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, Dyspepsia Gastrooesophagealis refluxbetegség
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia, arc-oedema
	Ritka	bélperforáció[1)]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B reaktiválódása[1)], autoimmun hepatitis[1)]
	Nem ismert	Májelégtelenség [1)]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist)[1)], urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzémát is), onychoclasia, hyperhidrosis, alopecia[1)], pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai verítékezés, hegesedés
	Ritka	erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-szindróma[1)] , angioodema [1)] , cutan vasculitis[1)], lichenoid bőrreakció [1)]
	Nem ismert	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása[1)]
Vázizom és kötőszöveti betegségek	Nagyon gyakori	Csont- izomrendszeri fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis,

		szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma[1)]
Vese - és húgyúti betegségek és tünetek:	Gyakori	Vesekárosodás haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadásának helyén fellépő reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom oedema, láz[1)]
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése[2)]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3., 4.4. és 4.8. pontban további információ található
** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve
[1)] a spontán jelentéseket is beleértve
[2)] 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil a hetente adalimumabbal kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció helyén fellépő reakciók

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban, adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktív kontroll-csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztésétAz injekció helyén fellépő reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebóval és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. Az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumabbal kezeltek csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában

Az adalimumabbal végzett kontrollált és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberkulózisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunista fertőzésekről (például disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberkulózisos megbetegedések többsége a adalimumab – kezelés első 8 hónapjában következett be és korábbi betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

A juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy adalimumab-vizsgálat során 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, colitis ulcerosában szenvedő 93 gyermek- és serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollos szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) *míg* az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt). (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám-carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegeknél 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1, 4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 0,7 (0,2; 2,7), míg a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

Az adalimumab forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid

arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-kezelési évre számított gyakorisága 0,2, a lymphomáké 0,3 volt (lásd 4.4 pont).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T- sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4. 4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I-V. rheumatoid arthritis (RA)-vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezeltek 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 adalimumabbal kezelt beteg közül kettőnél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus- nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliáris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes ellenőrzött periódusban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezeltek 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú. vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥háromszorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT) a normálérték felső határának ≥háromszorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokbanaz GPT(ALAT)-szint a normálérték felső határának háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánst is kapott, a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥háromszorosára emelkedett

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥háromszorosára történő emelkedése az dalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll-kezelés mellett a betegek 1,8%-ánál fordult elő,

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának ≥háromszorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppurativában szenvedő betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollos vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult

elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥háromszorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

Egy gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegek körében (N=93) adalimumab-val végzett, kontrollált III. fázisú vizsgálatban a következő adagolási sémák hatásosságát és biztonságosságát értékelték: a 0. és 1. héten a testtömeghez igazított 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), és a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=63), vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebo, a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=30), amit minden második héten adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=31), vagy hetente adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=32) követ. A fenti dózisok mellett a betegek 1,1%-ánál (1/93) a GPT (ALAT) a normálérték felső határának ≥ háromszorosára emelkedett.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint például a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:Immunszuppresszánsok, tumor nekrózis faktor alfa (TNF-α) gátlók. ATC-kód:L04AB04

A Yuflyma egy biohasonló gyógyszerkészítmény. A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján http://www.ema.europa.eu. található.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF- hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a

TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM- 1, VCAM- 1 és ICAM- 1, melyek IC_{50} értékei 0, 1 - 0, 2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék
(C-reaktív protein - CRP), a süllyedés (ESR), illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP- 1 és MMP- 3) szérum szintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai leleteiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNFα csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritises klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott. Az injekció beadásának helyén tapasztalt fájdalmat két randomizált, aktív kontrollos, egyszeresen vak, két periódusú, keresztezett klinikai vizsgálatban értékelték..

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékeltek. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő
≥ 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 vagy
80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékeltek. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő
≥ szenvedő 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel.20, illetve 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő
≥ 18 éves beteget értékeltek, akik nem megfelelően reagáltak a 15, 5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg

adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Az RA IV vizsgálatba 636 középsúlyos- súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti- rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt, közepesen súlyos - súlyos, aktív korai (betegség kezdete < 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség jelei, megjelenése, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken- e. Az első 104 hetes kezelést követően 497 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Mind az RA VI, mind az RA VII vizsgálatba 60 beteget vontak be, akik közepesen súlyos- súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek és ≥18 évesek voltak. A bevont betegek vagy az adott időpontban éppen 40 mg/0,8 ml adalimumabot használtak és az injekció beadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3-cm nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionaív betegek voltak, akik akkor kezdték az adalimumab 40 mg/0,8 ml terápiát. A betegeket úgy randomizálták, hogy egyszeri adag adalimumab 40 mg/0,8 ml injekciót vagy adalimumab 40 mg/0,4 ml injekciót kapjanak, amelyet a következő beadásnál egyszeri adag követett a másik injekcióból.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg a RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 válasz adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban másik elsődleges végpontot jelentett 52 hét után a betegség progressziójának lassulása (röntgeNfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása. Az RA VI és VII vizsgálatokban az injekció beadásának helyén tapasztalt fájdalom volt az elsődleges végpont közvetlenül az injekció beadását követően, egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán mérve.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70- es választ elérő adalimumab-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg- os dózissal elért eredmények összefoglalása a 8. táblázatban található.

8. táblázat
ACR válasz placebo-kontrollos vizsgálatokban
(Betegek százaléka)

Válaszadás	RA I vizsgálat[a]**		RA II vizsgálat[a]**		RA III vizsgálat[a]**	
	Placebo / MTX[c] n=60	Adalimumabb/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%

12 hónap	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	4,5%	23,2%

[a] RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52.

[b] 40 mg adalimumab kéthetente

[c] MTX = metotrexát

**p < 0,01, adalimumab a placebóhoz *képest*

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/ dl) értéke) mindegyike egyénileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válaszA minden második héten adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 (79,0%) mutatott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, adalimumabbal és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el mint a placebóval és a standard terápiával kezeltek (p < 0,001).

Az RA I-IV vizsgálatban adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20- as és 50- es választ értek el a placebocsoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe korábbi metotrexát kezelés nélkül korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a kombinációs kezelés metotrexáttal gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 9. táblázat).

9. táblázat
ACR válasz az RA V vizsgálatban
(a betegek százaléka)

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

[a] a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

[b] a p-érték a adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

[c] a p-érték a adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR-válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. A minden második héten adalimumabbal kezelt 542 beteg közül 170 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 154 (90,6%) mutatott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) ACR 70 választ.

Az 52. héten adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42, 9% -a klinikai remisszióba került (DAS28 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20, 6% és adalimumab monoterápiában részesült 23, 4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és az adalimumab monoterápia ($p < 0,001$), alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai közepesen súlyos - súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab-monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztéses vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve fennállt, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki, mint a 6 és 12 hónapig csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 10. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékeltek radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek meghatározása az mTSS-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékeltek radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek meghatározása az mTSS-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

10. táblázat
Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95%-os konfidencia intervallum[b])	p-érték
Teljes Sharp-pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN [d] pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotrexát
[b] 95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Yuflyma pontértékeinek változása közötti különbségre
[c] rank analízis alapján
[d] Ízületi rés beszűkülése (JSP- Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is értékelték és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 11. táblázat).

11. táblázat
Radiográfiás átlagos változások az 52. héten az RA V. vizsgálatban

	MTX n=257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n=274 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab /MTX n=268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték[a]	p-érték[b]	p-érték[c]
Teljes Sharp-pontérték	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Eróziós pontérték	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-pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.
[b] a p-érték a adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.
[c] a p-érték a adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest ≤ 0,5) szignifikánsan magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%, ebben a sorrendben) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, p < 0,001, ebben a sorrendben) és az adalimumab-monoterápiával (50,7%, p < 0,002 és 44,5%, p < 0,001, ebben a sorrendben).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, adalimumab-monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében
a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékelték (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt (p < 0,001) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott

csoportban, *mint* a metotrexát- és adalimumab-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Fájdalom az injekció beadásának helyén

Az RA VI és VII-es vizsgálatok összesített adatai alapján statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető az injekció beadásának helyén fellépő azonnali fájdalomban az adalimumab 40 mg/0,8 ml és az adalimumab 40 mg/0,4 ml között (a 0-10 cm-es vizuális analóg skálán átlagosan 3,7 cm szemben az 1,2 cm-rel, P < 0,001). Ez 84%-os medián fájdalomcsökkenést mutat az injekció beadásának helyén.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős- vak, placebo- kontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos pontértéke [Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6, 3% volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre.79 beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, 37 beteg (9,4%) kapott egyidejűleg glükokortikoiddal kezelést. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg adalimumabot kaptak, további 28 héten keresztül. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg adalimumabot kaptak, további 28 héten keresztül.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták az adalimumabbal kezelt betegek körében, a placebóval kezeltekhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (12. táblázat).

12. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség (p < 0,001, < 0,01) az adalimumab és a placebocsoportok

közötti valamennyi összehasonlítás tekintetében a 2., 12.és 24. héten
[a] Assessments in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

At adalimumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis Ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebo - kontrollos vizsgálatban (AS II).

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknél értékelték két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeket értékeltek. Az Nr-axSpA II vizsgálatban a kezelés megszakításának hatását vizsgálták olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknél, akik remisszióba kerültek a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során.

Nr-axSpA I klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban a kéthetente egyszer 40 mg dózisban adagolt adalimumab-kezelés hatását 185 aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegnél vizsgálták egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján értékelve] 6,4 volt az adalimumabbal kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknél), akik nem adtak megfelelő választ legalább ≥ 1 NSAID-re vagy nem tolerálták azt, illetve a NSAID adása számukra ellenjavallt volt.

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID kezelést. A kettős vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak subcutan. A 12. heti eredemények alapján az aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulást mutattak az adalimumabbal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (13. táblázat)..

13. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA I vizsgálatban

Kettős vak **12. hét**	**Placebo** **N=94**	**Adalimumab** **N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS részleges remisszió	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1.0***
ASDAS inaktív betegség	4%	24%***
hs-CRP [d, f, g]	-0,3	-4.7***
SPARCC[h] MR sacroiliacis ízületek[d,i]	-0,6	-3.2**
SPARCC MR gerinc[d,j]	-0,2	-1,8

[a] Assessment of SpondyloArthritis international Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Sco re (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)
[d] Átlag változás a kezdeti értékektől
[e] n=91 placebo és n=87 adalimumab
[f] nagy szenzitivitású C-reaktív protein (mg/L)
[g] n=73 placebo és n=70 adalimumab
[h]Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutató Konzorcium
[i] n=84 placebo és n=70 adalimumab
[j] n=82 placebo és n=85 adalimumab
***, **, * Statisztikailag szignifikáns különbség, p < 0,001, < 0,01 és < 0,05 érték esetén, ebben a sorrendben, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően

A nyílt kiterjesztésű vizsgálatban az adalimumab terápia mellett a tünetek és panaszok javulása a 156. hétig megmaradt.

Gyulladás gátlása

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a sacroiliacalis ízületek és a gerinc gyulladásának nagy érzékenységű C-reaktív proteinnel (hs-CRP) mért és MR-rel kimutatott jelentős javulása sorrendben 156 héten át és 104 héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai aktivitás

Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőséget és fizikális funkciót a HAQ-S és az SF-36 kérdőívekkel vizsgálták. Az adalimumab a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott a HAQ-S összesített értékét illetően és az SF-36 Fizikális Komponens Érték [Physical Component Score (PCS)] tekintetében, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulása fennmaradt a vizsgálat nyílt kiterjesztéses szakaszában, 156 héten át.

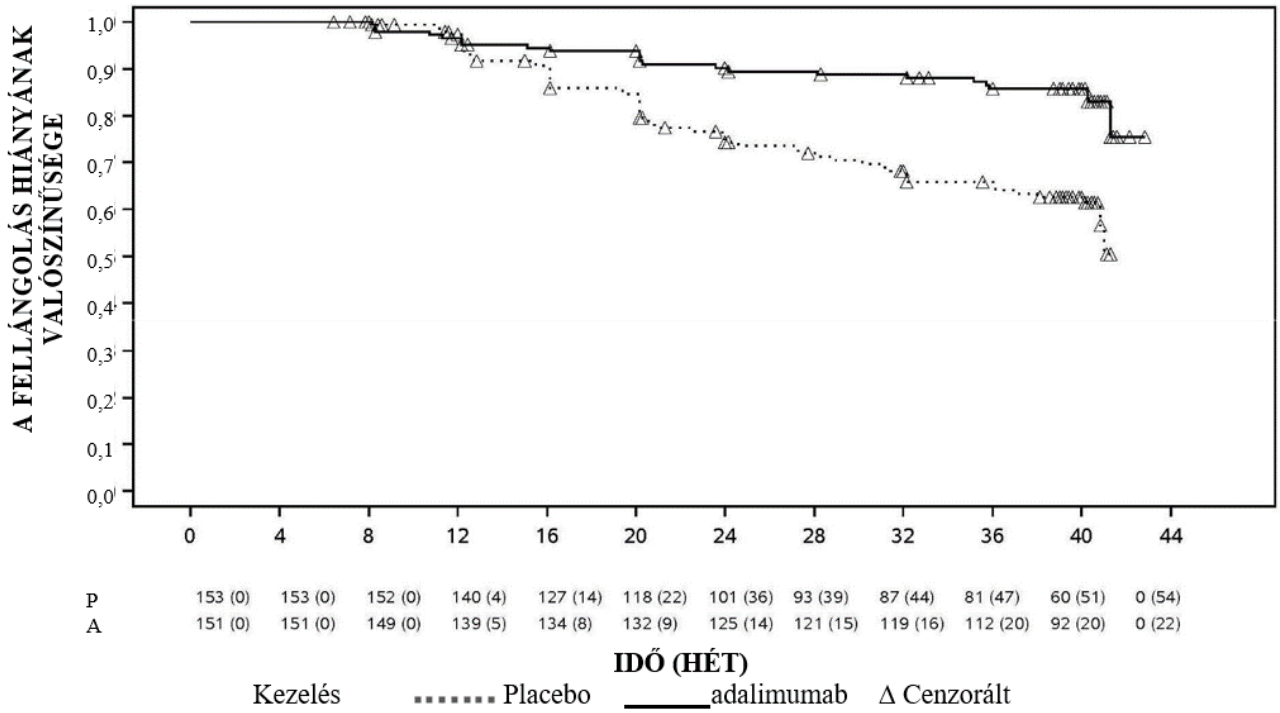
Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg adalimumabot adagoltak 28 héten keresztül), 673, olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 7,0 volt], akik nem megfelelően reagáltak legalább ≥ 2 NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID-kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra.

Ezeknél a betegeknél MR vizsgálat vagy az emelkedett hs-CRP-szint igazolt gyulladást a sacroiliacalis ízületekben vagy a gerincben. Azokat a betegeket, akik tartós remissziót értek el a nyílt elrendezésű szakasz során legalább 12 héten keresztül (N = 305) (ASDAS < 1,3 a 16., 20., 24. és 28. héten), randomizálták folytatólagos kéthetente adagolt 40 mg adalimumab-kezelésre (N = 152) vagy placebóra (N = 153) egy további, 40 hetes, kettős vak, placebokontrollos szakaszban (a vizsgálat teljes időtartama 68 hét volt). Azok a betegek, akiknek betegsége a kettős vak szakaszban fellángolt, minden második héten adott 40 mg adalimumab kiegészítő kezelést kaphattak legalább 12 hétig.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lángolt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS ≥ 2,1 két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. Az adalimumabbal kezelt betegek nagyobb arányánál nem fordult elő a betegség fellángolása a kettős vak szakasz során, összehasonlítva a placebót kapókkal (70,4% vs. 47,1%, p<0,001) (1. ábra).

1. ábra: A betegség fellángolásáig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék az Nr-axSpA II vizsgálatban



Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma (fellángolások); A = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma (fellángolások)).

A 68 beteg közül, akiknek a kezelést megszakító csoportban fellángolt a betegsége, 65-en fejezték be a 12 hetes kiegészítő adalimumab-kezelést, közülük 37-en (56,9%) újra remisszióba kerültek (ASDAS < 1,3) 12 héttel a nyílt elrendezésű kezelés újrakezdését követően.

A 68. hétre a folyamatos adalimumab-kezelésben részesült betegeknél az aktív nr-axSpA okozta panaszokban és tünetekben statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás jelentkezett, mint a vizsgálat kettős vak szakaszában a kezelést megszakító csoportba sorolt betegeknél (14. táblázat).

14. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA II vizsgálatban

Kettős vak válasz a 68. héten	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] Részleges Remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] Inaktív Betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges[d]	64,1%	40,8%***

[a] Assessment of SpondyloArthritis international Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)
[b] A kiindulás definíció szerint a nyílt elrendezésű szakasz kezdete, amikor a betegeknek aktív betegsége van.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)
[d] A betegség részleges fellángolása definíció szerint az ASDAS értéke legalább 1,3; de kisebb, mint 2,1; két egymást követő vizit során.
***, **, Statisztikailag szignifikáns különbség, p < 0,001 és < 0,01 érték esetén, ebben a sorrendben, az adalimumab és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően

Arthritis psoriatica

A 40 mg adalimumab hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással közepesen súlyos– súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálaták 2 placebo- kontrollált vizsgálatban, a PsA I. és a PsA II vizsgálatban. A PsA I vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó PsA II vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre. A két vizsgálat befejezését követően 383 beteget válogattak be egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben kéthetente 40 mg adalimumabot adagoltak.

A betegek kis száma miatt nincs elegendő bizonyíték az adalimumab hatásosságára spondylitis ankylopoetica-szerű psoriasisos arthropathiában.

15. táblázat
ACR-válasz placebokontrollált arthritis psoriaticában (betegek százaléka)

	PsA I vizsgálat		**PsA II vizsgálat**	
Válasz	**Placebo N=162**	**Adalimumab N=151**	**Placebo N=49**	**Adalimumab N=51**
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

**** $p < 0,001$ minden összehasonlításra adalimumab és placebo között
* $p < 0,05$ minden összehasonlításra adalimumab és placebo között N/A nem értelmezhető

A PsA I vizsgálatban az ACR válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle). Az ACR válaszok a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban 136 hétig is fennmaradtak.

Az arthritis psoriaticában folytatott vizsgálatokban radiológiai változásokat értékeltek. A kézfejről, a csuklóról és a lábfejről röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetekor, majd a kettős vak szakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy adalimumabot, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben adalimumabot kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp-pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp-pontértékkel (TSS).

Az adalimumab a placebóhoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziós rátáját, amint azt a módosított teljes Sharp-pontszám placebocsoportban a 24. héten mért 0,8 ± 2,5 (átlag ± szórás) értéke mutatja, a adalimumab-csoport 48. héten mért 0,0 ± 1,9 értékével ($p < 0,001$) szemben.

Az adalimumab-kezelésben részesült, a kiindulási időszaktól a 48. hétig radiológiai progressziót nem mutató betegek (n = 102) 84%-a a 144. hétig továbbra sem mutatott radiológiai progressziót.

Az adalimumabbal kezelt betegek fizikális funkciója a placebóhoz képest az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) és a Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF 36) skála alapján a 24. héten statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében (≥ 10% testfelület-érintettség és ≥ 12, ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A" időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhat hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI-pontszám-javulást) mutató betegek egy „B" időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33. héten ≥PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A" időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C" időszakban újrarandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám a „közepestől" (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig" (41%) és a „nagyon súlyosig" (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexáttal és a placebóval *szemben* hasonlították össze 271 beteg esetében. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát-dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózisig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és ≥PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám az „enyhétől" (< 1%) a „közepesen át" (48%) a „súlyosig" (46%) és a „nagyon súlyosig" (6%) terjedt.

Az összes II. és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben a adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 16. és 17. táblázat).

16. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat – Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg minden második héten N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA:tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra
[b] p < 0,001, adalimumab vs. placebo

17. táblázat

Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat – Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg minden második héten N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79.6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16.7) [c, d]
PGA:tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73.1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab vs. placebo
[b] p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát
[c] p < 0,01 adalimumab vs. placebo
[d] p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését" (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI-pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta a adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapsusig („közepesen súlyos" vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelő kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta" vagy „minimális" PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebóhoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebóhoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI-válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) a adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze a placebóval *szemben* 72 betegnél, akik közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdő dózist

kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA-pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [P = 0,014].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 18. táblázat). Az adalimumab köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérintettség mellett (BSA≥10% (a betegek 60%-a) és BSA<10% és ≥5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

18. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebokontrollos		26. hét Placebokontrollos		52. hét Nyílt -elrendezés
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg minden második héten N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg minden második héten N=109	Adalimumab 40 mg minden második héten N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F tiszta/minimális és ≥2-fokozatú javulás (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001, adalimumab *vs.* placebo					

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebóhoz képest

Hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokkal és egy nyílt kiterjesztéses vizsgálattal, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum-kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS- I és HS- II-es betegeknek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétigA vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket akik az A periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a B periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétig . A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási orális antibiotikum terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az A periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban

ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, kiterjesztéses vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos góc számának legalább 50%-os csökkenése, a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik a 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak az adalimumabbal kezelt betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 19. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

19. táblázat
Hatékonysági eredmények a 12. héten, HS-I és II vizsgálat

	HS-I		**HS-II vizsgálat**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg hetente**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg hetente**
Hidradenitis suppurativa Klinikai válasz (HiSCR)[a]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41.8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58.9%)***
≥30%-os bőrfájdalom csökkenés[b]	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $P < 0.05$, ***$P < 0.001$, adalimumab versus placebo

[a] Az összes randomizált betegeknél.

[b] Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥3 a 0-10-ig terjedő Numerikus skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS- IésHS- II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebocsoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladékozó fistulák (30,0% vs 13,9%), mint az adalimumab csoport betegeinél.

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS- I és HS- II vizsgálatok) és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat)

Azoknál a betegeknél akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg adalimumabra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták az adalimumab alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

20. táblázat
A HiSCR-t[b] elérő betegek[a] aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	**Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70**	**Adalimumab 40 mg hetente N = 70**
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a12. hét után.
[b] Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének vagy a javulás hiányának protokollban meghatározott kritériumainak, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti adalimumab terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították az adalimumab kezelést a HS- I és HS- II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg adalimumab heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0%).

Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelte. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg adalimumabbal vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelte. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegekétől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 21. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

21. táblázat
Klinikai remisszió és reakció indukció (a betegek százaléka)

	CD I vizsgálat:Infliximab naiv betegek			**CD II vizsgálat:Infliximabbal már kezelt betegek**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N = 76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab *versus* placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.
*p < 0,001
**p < 0,01

A 160/ 80 mg, illetve a 80/ 40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/ 80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58% - án (499/ 854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF- antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 22. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF - antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebóhoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

22. táblázat
Klinikai remisszió és válasz fenntartása (betegek százaléka)

	Placebo	**40 mg adalimumab kéthetente**	**40 mg adalimumab hetente**
26. hét	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR- 100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥90 napja remisszióban lévő betegek[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR- 100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥90 napja remisszióban lévő betegek[a]	5% (3/66)	29% (17/58)**	20% (15/74)**

* p <0,001 Adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
** p <0,02 Adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
[a] A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellett szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg adalimumabot, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg adalimumabot kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon kéthetenként 40 mg adalimumabot kaptak. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám legfeljebb 2 és egyik endoszkópos alpontszám sem nagyobb mint 1) a 8. héten értékelték.

Az UC-II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg adalimumabot a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten, majd ezt követően 40 mg-ot minden második héten, míg 246 betegnek placebót adtak. A klinikai eredményeket a 8. héten a remisszió indukciójára vonatkozóan, az 52. héten a remisszió fenntartására vonatkozóan értékelték.

A 160/80 mg indukciós adalimumab-kezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebóhoz képest az UC-I vizsgálatban (sorrendben 18%, illetve 9%, p = 0,031) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%, p = 0,019). Az UC-II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat
UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya (betegek százalékában)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg minden második héten**
52. hét	**N=246**	**N=248**
Klinikai válasz	18 %	30 %*
Klinikai remisszió	9 %	17 %*

Nyálkahártya-gyógyulás	15 %	25 %*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig [a]	6 % **(N = 140)**	13 %* **(N = 150)**
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12 %	24 %**
Fenntartott remisszió	4 %	8 %*
Fenntartott nyálkahártya-gyógyulás	11 %	19 %*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és alpontszám > 1;
Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított ≥3 pontos és ≥30%-os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] ≥1 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;
* p <0,05 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
** p <0,001 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
[a] Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál alakult ki válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya gyógyulást, és 20% volt legalább 90 napja szteroidmentes remisszióban

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infliximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, *ezzel szemben* a placebocsoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, *ezzel szemben* 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzéses eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított

egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon per os) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékeltek. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékeltek, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon per os) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dózicsökkentésen estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés sikertelenségéig eltelt idő” volt. A sikertelen kezelést a többkomponensű kimenetel határozza meg a gyulladásos chorioretinális és/vagy gyulladásos retina-vaszkuláris léziók, az elülső kamrai (AC) sejtosztály, az üvegtesti homályos (VH) osztály és a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) alapján.

Azok a betegek, akik befejezték az UV I és UV II vizsgálatot, alkalmasak voltak egy kontrollálatlan hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra, amelynek eredetileg tervezett 78 hetes időtartama volt. A betegek tovább kaphatták a vizsgálati készítményt a 78. hét után, amíg nem kaptak adalimumabot.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta a adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

24. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt átlagos idő (hónap)	HR[a]	CI 95%-os HR[a]	*p* érték[b]
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban Elsődleges elemzés (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban Elsődleges elemzés (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

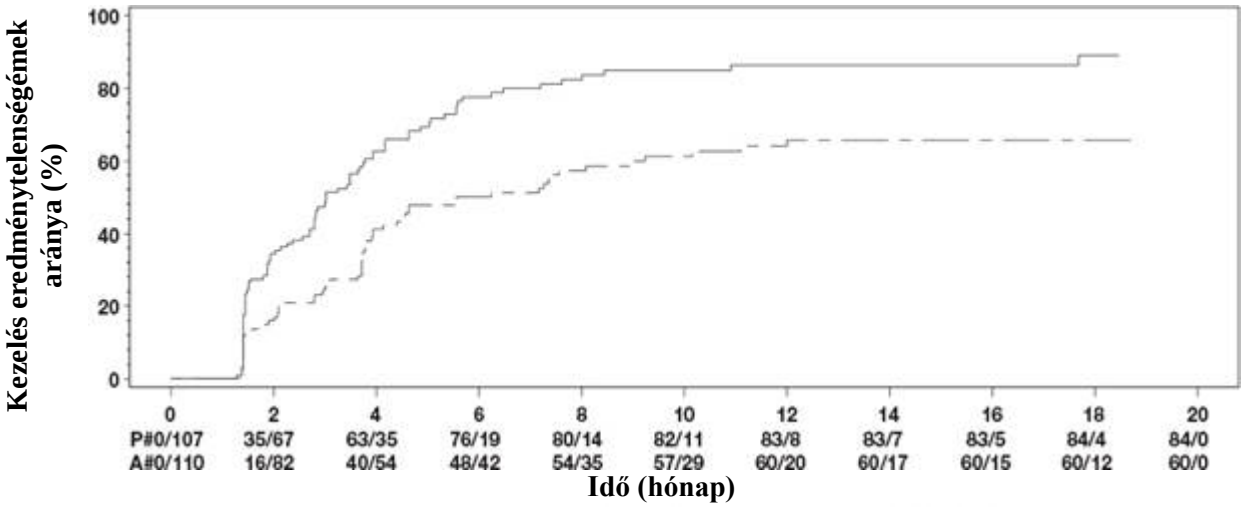
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

[a] Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

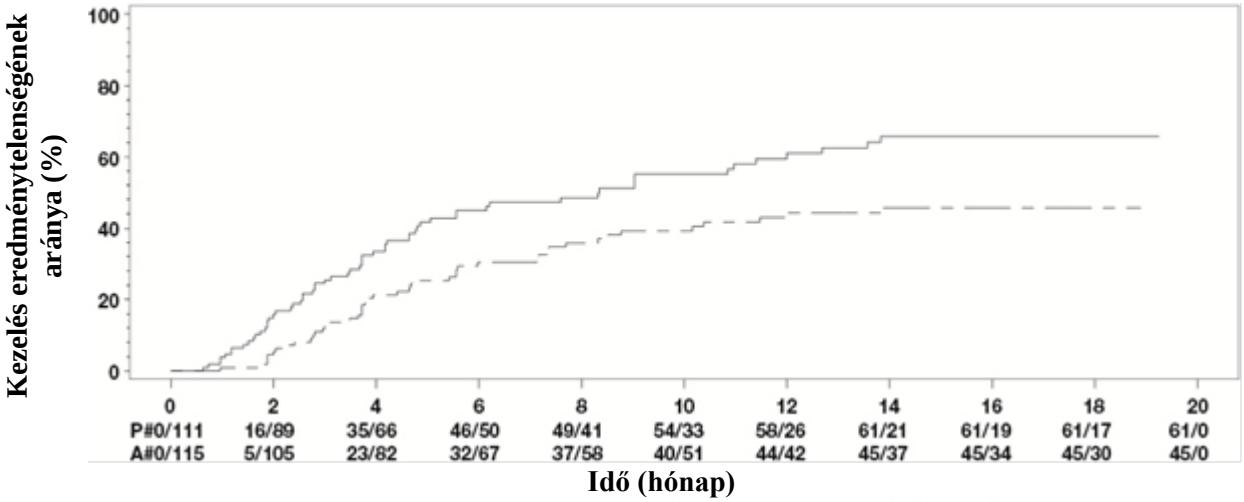
[b] Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas *P*-érték.

[c] NE = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier görbék



UV I vizsgálat Kezelés Placebo Adalimumab



UV II vizsgálat Kezelés Placebo Adalimumab

Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebóhoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrollos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárásra a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364 vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejtszint ≤ 0,5+, üvegtesti homály mértéke ≤ 0,5+), napi folyamatos ≤ 7,5 mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a

esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns átlagos különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek az adalimumab kezelés során. Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance- ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével jár.
Az adalimumab- ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)
Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA I

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4 – 17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermek esetében. A nyílt elrendezésű bevezetési szakaszban (OL LI) részt vevő betegeket két csoportba, a MTX-tal (metotrexát) kezelt és MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizont (≤ 0,2 mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap). Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m^2, legfeljebb 40 mg adalimumabot kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 25. táblázat mutatja

25. táblázat
A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab-dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban N (%)	Legkisebb, medián és legnagyobb dózis
4 – 7 év	31 (18,1)	10, 20 és 25 mg
8 – 12 év	71 (41,5)	20, 25 és 40 mg
13 – 17 év	69 (40,4)	25, 40 és 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m^2, de

legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR-alapkritérium közül ≥ 3 vagy több esetében legalább ≥ 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább≥ 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető > 30%-nál nagyobb mértékű javulásA 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztéses fázisba

26. táblázat
Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
OL-LI 16 hét				
Pediátraiai ACR 30 válasz (n/N)	94.1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32. hét végén[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
A betegség fellángolásáig eltelt medián idő	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

[a] A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknél kapott értékek
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten (n = 144), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik adalimumabot kaptak a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4 – 12 évesek, míg 8-an a 13 – 17 évesek kiindulási korcsoportjába.

Az adalimumab és MTX kombinációjával kezelteknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik az adalimumabot önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a Yuflyma alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknél ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

AAz adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek
(életkoruk 2 - <4 év vagy 4 év és a feletti, testtömegük < 15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos, aktív pJIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/testfelszín m_2, kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag adalimumabot kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-ot, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásáról számoltak be

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5%, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24.

héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik adalimumabot kaptak ebben az időszakban.Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis-asszociált arthritis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6-17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m^2, kéthetente legfeljebb 40 mg adalimumabot vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m^2, kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan adalimumabot kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, az adalimumab-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) -62,6% (medián százalékos változás -88,9%) volt, a placebocsoportban pedig -11,6% (medián százalékos változás -50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása az adalimumab-csoportban 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, például az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszban és a pediátriai ACR 70 válaszban.

Gyermekkori plakkos psoriasis

Az adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálattal értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriaA adalimumab hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálattal értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek bevonásával végeztek, az orvos által végzett globális értékelés (Physician's Global Assessment, PGA) definíció szerint ≥ 4 vagy > 20% testfelület érintettség vagy > 10% testfelület érintettség nagyon vastag elváltozásokkal vagy psoriasisos terület és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)
≥ 20 vagy ≥ 10 klinikailag jelentős arc, genitális vagy kézfej/lábfej érintettséggel), akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg), 40 mg/ttkg (legfeljebb 20 mg) adalimumabot kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/ttkg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente.16 hetes kezelés után több, 0,8 mg/ttkg adalimumab-ra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (például PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/ttkg Adalimumabbal vagy metotrexáttal kezelt betegek.

27. táblázat
Gyermekkori plakkos psoriasis Hatásossági eredmények a 16. héten

	MTX[a] N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg minden második héten N=38
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA:Tiszta/minimális[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX = metotrexát
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg, illetve MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg, illetve MTX

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (például a PGA-érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket kéthetente 0,8 mg/ttkg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszértékek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős

vak vizsgálathoz:78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz
(19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA szerinti tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték legfeljebb további 52 hétig fennmaradt új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal HS-ben szenvedő serdülőknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kórélettan és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknél észlelttel az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind gyermekgyógyászati betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont.)

Gyermekkori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekkori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 és 40 mg a< 40 kg testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (28. táblázat).

28. táblázat Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 29. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 30. táblázat tartalmazza.

29. táblázat Gyermekkori CD Vizsgálat PCDAI klinikai remisszió és válasz			
	Standard dózis 40/20 mg	**Alacsony dózis 20/10 mg**	**P érték***

	kéthetente N = 93	**kéthetente N = 95**	
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038
* p érték Standard dózis *versus* alacsony dózis összehasonlítása esetén.			

30. táblázat
Gyermekkori CD Vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	**Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente**	**P érték[1]**
Kortikoszteroidok felfüggesztése	**N= 33**	**N=38**	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunomodulátorok felfüggesztése[2]	**N=60**	**N=57**	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió[3]	**N=15**	**N=21**	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

[1] p érték Standard dózis *versus* alacsony dózis összehasonlítása esetén.
[2] Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait
[3] Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőnél, akik nem adtak megfelelő terápiás választ a hagyományos terápiára vagy intolerancia lépett fel azokkal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek körülbelül 16%-ánál sikertelen volt a korábbi anti-TNF-kezelés. Azok a betegek, akik a bevonáskor kortikoszteroidot kaptak, a 4. hét után fokozatosan csökkenthették a kortikoszteroid-kezelést.

A vizsgálat indukciós periódusában 77 beteget randomizáltak kettős vak adalimumab-kezelésre 3:2 arányban a következő kezelési karokra: így indukciós dózisként a 0. és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg) és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) adagot; vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg),

az 1. héten placebót és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) dózist kaptak. Mindkét csoport 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) dózist kapott a 4. és a 6. héten. A vizsgálati elrendezés módosítását követően az indukciós periódusba bevont további 16 beteg nyílt elrendezésben kapta a adalimumab-kezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

A 8. héten 62, a részleges Mayo-pontszám (PMS) szerint klinikai választ mutató (a kiinduláshoz képest a PMS ≥ 2 pontos és ≥ 30%-os csökkenése) beteget randomizáltak egyenlő arányban kettős vak adalimumab fenntartó kezelésre: hetente adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózisra, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózisra. A vizsgálati elrendezés módosítását megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

A betegség fellángolását a PMS legalább 3 pontos (a 8. héten 0–2-es PMS pontszámú betegeknél), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknél) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknél) növekedésével határozták meg.

Azokat a betegeket, akiknél a 12. héten vagy azt követően teljesült a betegség fellángolásának kritériuma, 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) ismételt indukciós dózisra vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisra randomizálták, majd a továbbiakban őket a számukra meghatározott fenntartó adagolási sémával kezelték.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS ≤ 2, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el.

A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten a adalimumab kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 31. táblázat mutatja be.

31. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt

	Adalimumab[a] **Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten** N=30	**Adalimumab[b, c]** **Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten** N=47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten
[b] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten
[c] Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű adalimumab indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten
1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten
2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és ≥ 30%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás pontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a

betegeknek körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis adalimumab-t kaptak (32. táblázat).

32. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten

	Adalimumab[a] **Legfeljebb 40 mg kéthetente** N=31	**Adalimumab[b]** **Legfeljebb 40 mg hetente** N=31
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente [b] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknél Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették		

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI ≥ 20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (33. táblázat).

33. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Adalimumab[a] **Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten** N=30	**Adalimumab[b,c]** **Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten** N=47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab[d] **Legfeljebb 40 mg kéthetente** N=31	**Adalimumab[e]** **Legfeljebb 40 mg hetente** N=31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
[b] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
[c] Nem tartalmazza a adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
[d] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente
[e] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente
1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten
2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat
3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

A fenntartó periódus alatt ismételt indukciós kezelést kapott, adalimumab-val kezelt betegek közül 2/6 (33%) ért el klinikai választ FMS szerint az 52. héten.

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban a adalimumab-val kezelt csoportoknál.

Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzéses eredetű anterior uvitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.
Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebóhoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebóhoz képest, ahogy ezt a relatív hazárd érték mutatja (HR = 0,25 [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra:A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt összegző Kaplan-Meier görbék a gyermekkori uveitis vizsgálatban

Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); A = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt.0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt.0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearence 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (Vss) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció 5 μmikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 μmikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális

szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

A kéthetente 24 mg/m2 (legfeljebb 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknél, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérum-adalimumab-koncentráció értéke 5,6 ± 5,6 mikrogramm/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg 10,9 ± 5,2 mikrogramm/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknél, akiknek életkora 2 - <4 vagy 4 év és a feletti, testtömege <15 kg volt és 24 mg/m2 dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció 6,0 ± 6,1 mikrogramm/ml (101% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 7,9 ± 5,6 mikrogramm/ml (71,2% CV) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6-17 éves, enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél, akik 24 mg/m2 (40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció (a 24. héten mérve) 8,8 ± 6,6 mikrogramm/ml volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 11,8 ± 4,3 mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

A kéthetente 40 mg adalimumab subcutan alkalmazását követően a röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeknél az átlagos (± SD) dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális adalimumab-koncentráció 8,0 ± 4,6 μg/ml volt a 68. héten.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 μmikrogramm/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél, akik 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos (± SD), dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális adalimumab-koncentráció körülbelül 7,4 ± 5,8 mikrogramm/ml (79% CV) volt

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményezett a 2. és 4 héten. Megközelítőleg 8-10 mikrogramm/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumab-kezelés alatt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 μmikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumab-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 μgramm/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 μmikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumab-t kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos- súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2.

héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózisú (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag (±SD) maradék szérum-adalimumab-koncentráció 15,7±6,6 μgramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték 10,6±6,1 μgramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos (±SD) maradék szérum-adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezeltek csoportjában 9,5±5,6 μgramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelteknél 3,5±2,2μgramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos (±SD) szérum-adalimumab-koncentráció az 52. héten 15,3±11,4 mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve 6,7±3,5 mikrogramm/ml (20/10 mg hetente) volt.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 12 μgramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 μgramm/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosaban szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció 5,01±3,28 mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknál a betegeknél, akik hetente 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos (± SD) minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció 15,7±5,60 mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10μgramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

<u>Dózis-hatás összefüggés gyermekeknél és serdülőknél</u>

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI:1-6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg.

A PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearence. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearence- ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj -, illetve vesekárosodásban szenvedő betegeken.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmoknál folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0, 30 mg/ kg illetve 100 mg/ kg dózisú adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9- 17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsálókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

ecetsav
nátrium-acetáttrihidrát
glicin
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerrel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Yuflyma előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum

31 napig tárolható. Az előretöltött fecskendőt vagy az előretöltött injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 31 napos időtartam alatt nem használták fel

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg)
brómbutil gumitömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott tűvel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:
- 1 előretöltött fecskendő (0,4 ml steriloldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 2 előretöltött fecskendő (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.
- 4 előretöltött fecskendő (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.
- 6 előretöltött fecskendő (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel

Afecskendő I. típusú üvegből készült dugattyúval (brómbutil gumi), és egy tű, tűvédővel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:
- 1 előretöltött fecskendő tűvédővel (0,4 ml steriloldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 2 előretöltött fecskendő tűvédővel (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.
- 4 előretöltött fecskendő tűvédővel (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.
- 6 előretöltött fecskendő tűvédővel (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollbanbeteg általi alkalmazásra egy előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós tollban lévő fecskendőfecskendő I. típusú üvegből készült, dugattyúval(brómbutil gumi), és egy tű, tűvédővel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:
- 1 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steriloldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 2 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.
- 4 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.
- 6 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steriloldat) egy-egy 1 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Yuflyma 40 mgoldatos injekció előretöltött fecskendőben

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

Yuflyma 40 mgoldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel

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

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az első kiadásának dátuma: 2021. február 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

80 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

80 mg adalimumabot tartalmaz 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Yuflyma metotrexáttal együtt adva a következők kezelésére javallott:

- közepesen súlyos- súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek, beleértve a metotrexátot, nem bizonyultak hatásosnak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Yuflyma monoterápiaként is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát kezelés nem megfelelő.

Az adalimumab csökkenti a röntgenfelvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Psoriasis

A Yuflyma a közepesen súlyos– súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Hidradenitis suppurativa (HS)

A Yuflyma aktív közepesen súlyos- súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél és serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

A Yuflyma közepesen súlyos- súlyos s aktivitású Crohn- betegség kezelésére javallott olyan betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszánsokkal végzett teljes és megfelelő kezelésre, vagy akik nem tolerálják ezeket agyógyszereket vagy akiknél e gyógyszerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

Gyermekkori Crohn-betegség

Az közepesen súlyos- súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést és egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a gyógyszereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

A Yuflyma felnőttkori, közepesen súlyos- súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azatioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Yuflyma közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknél és serdülőknél (6 éves kortól), akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Uveitis

A Yuflyma javallot a nem fertőzéses eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére t olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknél, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermekkori uveitis

A Yuflyma a krónikus, nem fertőzéses eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Yuflyma-kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre a Yuflyma javallott. Javasolt, hogy a szemészek a Yuflyma - kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Yuflyma-val kezelt betegeknek egy Betegemlékeztető Kártyát is kell kapniuk.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Yuflyma-t szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Yuflyma-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más gyógyszerek (például kortikoszteroidok és/ vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiát.

A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kisebb teljes dózisra van szükségük. Amennyiben eltérő dózisra van szükség, akkor más adalimumabot tartalmazó gyógyszert kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik ezt.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Yuflyma javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Yuflyma-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem- szteroid gyulladáscsökkentők, (NSAID-ok), illetve analgetikumok adása is folytatható a Yuflyma-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4. 4 és az 5. 1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Yuflyma-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg adalimumabra vagy kéthetente 80 mg-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

Psoriasis

A Yuflyma javasolt kezdő dózisa felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdődózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten subcutan beadott 40 mg- os dózisok követnek. A fenntartó adaghoz Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A 16 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléseket gondosan újra értékelni olyan betegek esetében, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a terápiára.

A 16. hét után azoknál a betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak a a kéthetente adott 40 mg Yuflyma-kezelésre, előnyös lehet a dózis növelése hetente 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknél, akik nem megfelelően reagáltak az adag növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

Hidradenitis suppurativa

A Yuflyma javasolt adagja hidradenitis suppurativa-ban (HS) szenvedő felnőttek indukciós kezelésére az első napon 160 mg (két 80 mg-os injekció egy nap alatt, vagy egy 80 mg-os injekció naponta, két egymást követő napon), majd 80 mg két héttel később, a 15 napon. Két héttel később (29. nap) az adagolást hetente egyszer adott 40 mg vagy minden második héten adott 80 mg adásával kell folytatni. Antibiotikum adása folytatható a Yuflyma kezelés alatt szükség esetén. A Yuflyma kezelés alatt javasolt a HS-es bőrelváltozások lokális antiszeptikus mosakodóval történő napi szintű kezelése.

12 héten túli kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem észlelhető javulás.
Amennyiben a kezelést meg kell szakítani, hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg Yuflyma adásával újrakezdhető (lásd 5.1 pont).

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan mérlegelni kell (lásd 5.1 pont).

Crohn-betegség

A közepesen súlyos–súlyos aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegek esetében a javasolt Yuflyma indukciós adagolási rend 80 mg a 0. héten, amelyet a 2. héten 40 mg követ. Abban az esetben, ha a kezelésre gyorsabb válaszra van szükség, a 0. héten alkalmazott 160 mg-os adagolási rend (két 80 mg-os injekció formájában egy nap alatt vagy egy 80 mg-os injekció formájában naponta két egymást követő napon), majd a 2. héten alkalmazott 80 mg-os adagolási rend alkalmazható azzal a tudattal, hogy a nemkívánatos hatások kialakulásának kockázata nagyobb az indukció során.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Yuflyma alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta jelek és tünetek, újrakezdhető a Yuflyma adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újrakezdésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők.
Olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Yuflyma-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Yuflyma-ra való emelésével.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelés folytatása a 12 héten át. A kezelés folytatását felül kell vizsgálni azoknál a betegeknél,akik ezen időszak alatt sem reagáltak a kezelésre.

Colitis ulcerosa

A javasolt Yuflyma javasolt indukciós dózisa közepesen súlyos– súlyos fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő felnőtt betegeknél 160 mg a 0. héten (két 80 mg-os injekció formájában, egy nap alatt vagy egy 80 mg-os injekció formájában, két egymást követő napon) és 80 mg a 2. héten. Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai gyakorlati irányelveknek megfelelő módon leépíthetők.

Olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Yuflyma-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Yuflyma-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok alapján a kezelésre adott klinikai választ általában 2 - 8 héten belül kialakúl. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a Yuflyma-kezelés folytatása nem javasolt.

Uveitis

A Yuflyma javasolt dózisa felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg, amelyet a kezdődózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az adalimumab-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Yuflyma-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban.. Az

együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Yuflyma-kezelés elkezdése után lehet elkezdeni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A folyamatos hosszú távú kezelés haszon/kockázat értékelését évente el kell végezni (lásd 5.1 pont)

Különleges betegcsoportok

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges.

Vese- és/vagy májkárosodás

Az adalimumabot még nem vizsgálták ezekben a betegpopulációkban. Adagolási ajánlások nem tehetők.

Gyermekek és serdülők

A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan gyermekeknek és serdülőknek, akiknek 40 mg-nál kisebb dózist kell kapniuk. Ha eltérő dózisra van szükség, akkor más adalimumabot tartalmazó gyógyszert kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik ezt.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegeknél)

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal HS-ben szenvedő serdülőknél. Az adalimumab adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

A Yuflyma ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit az első héttől kezdve 40 mg subcutan adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Yuflyma kezelésre, megfontolandó a Yuflyma adagját heti 40 mg-ra, vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Az antibiotikumok adását a Yuflyma kezelés alatt szükség esetén folytatni lehet. A Yuflyma kezelés alatt javasolt a HS-es bőrelváltozások lokális antiszeptikus mosakodóval történő napi szintű kezelése.

A 12 héten túli kezelést alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen időszak alatt nem észlelhető javulás.

Ha a kezelést meg kell szakítani, a Yuflyma adása újrakezdhető.

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan értékelni kell (a felnőttkori adatokat lásd 5.1 pont).

12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori Crohn-betegség

A Yuflyma ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő betegeknek 6-tólt betöltött 18 éves korig a testtömegtől függ (1. táblázat). A Yuflymát subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat. Adalimumab dózis Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	A fenntartó dózis a 4. héttől kezdve

< 40 kg	• 40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten * Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: • 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten *	–
≥ 40 kg	• 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten * Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: • 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten *	40 mg kéthetente

* Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kisebb teljes dózisra van szükségük.

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag növelése:

- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az adalimumabnak ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Yuflyma ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–17 éves korú betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). A Yuflyma-t subcutan injekció formájában kell beadni.

2. táblázat: A Yuflyma dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	• 80 mg a 0. héten (egy 80 mg-os injekció formájában egy napon) és • 40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)	• 40 mg minden második héten
≥ 40 kg	• 160 mg a 0. héten (két 80 mg-os injekció formájában egy napon vagy egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon beadva) és • 80 mg a 2. héten (egy 80 mg-os injekció formájában egy napon)	• 80 mg minden második héten

*Azoknak a serdülőknek, akik a Yuflyma-kezelés alatt töltik be 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben az adalimumabnak a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekkori uveitis

A Yuflyma ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Yuflyma-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekkori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli adalimumab-kezeléssel.

3. táblázat. A Yuflyma dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	–
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük.

A Yuflyma-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek, vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az adalimumab telítő dózis 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében ebben az adalimumabnak a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyének és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

Gyermekkori plakkos psoriasis

A Yuflyma ajánlott adagja gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknek 4-től betöltött 18 éves korig a testtömegtől függ (4. táblázat). A Yuflymát subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat. A Yuflyma dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	–
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

Megjegyzés: A Yuflyma 40 mg-os vagy 80 mg-os kiszerelésben kapható. Ezért a Yuflyma nem adható olyan betegeknek, akiknek 40 mg-nál kisebb teljes dózisra van szükségük.

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt. Amennyiben az adalimumab-kezelés újrakezdése javasolt, a fenti útmutatást kell követni a dózisra és az adagolás időtartamára vonatkozóan..

Ha újabb adag adalimumab-kezelés javasolt, az alábbi adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

Az adalimumab biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az adalimumabnak ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Yuflyma-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

A használatra vonatkozó teljes utasításokat a betegtájékoztató tartalmazza.

Az adalimumab más hatáserősségben és kiszerelésben is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunista fertőzések (lásd 4. 4 pont).

Közepesen súlyos- súlyos szívelégtelenség (NYHA III/ IV) (lásd 4. 4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Yuflyma-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Yuflyma-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Yuflyma-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunista fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Yuflyma-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a Yuflyma- val való kezelést mindaddig abba kell hagyni, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Yuflyma adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel az immunoszuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Súlyos fertőzéseket, köztük bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba - és vírusfertőzés okozta sepsist és egyéb opportunista fertőzéseket, például listeriosist és pneumocystis fertőzést is leírtak az adalimumabot kapó betegeknél.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket köztük pneumoniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Az kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A

bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Yuflyma-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányábanA felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosissal kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrő vizsgálatok például tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelés indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberkulózis, a Yuflyma - kezelést nem szabad elkezdeni (lásd 4. 3 pont).

Minden, az alábbiakban megadott helyzetben nagyon gondosan kell mérlegelni a Yuflyma-kezelés előny/kockázat arányát.

Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a latens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját a Remicade-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelen.

Ha látens tuberculosist diagnosztizálnak, a látens tuberculosis helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberculotikus profilaktikus kezelésének a Yuflyma alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Yuflyma -kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis-tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei Yuflyma-val kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, a Yuflyma-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki

A betegeket tájékoztatni kell, hogy – Yuflyma -kezelés alatt vagy után – tuberculosisra jellemző tünetek (például tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunista fertőzések

A Yuflyma-kezelést kapó betegeknél opportunista fertőzéseket köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-gátlókat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késlekedését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan panaszok és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és vagy pulmonalis infiltrátumok vagy sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Yuflyma adását azonnal abba kell hagyni, és el kell kezdeni a megfelelő gombaellenes kezelést. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

<u>Hepatitis B reaktiválódása</u>

Krónikus hepatitis B-vírus-hordozó betegeknél (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük adalimumab) kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Yuflyma-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV-fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

A Yuflyma terápiára szoruló HBV hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek- e rajtuk aktív HBV fertőzésre utaló panaszok és tünetek. A HBV-hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Yuflyma adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve az adalimumabot, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisatiós betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Yuflyma-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisatiós betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Yuflyma adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség között. A nem fertőzéses eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség értékelésére

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során az adalimumab alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő az adalimumabbal végzett klinikai vizsgálatok során. Az adalimumab alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció fordul elő a Yuflyma adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Yuflyma-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor- T -, B - és NK- sejtek, monocyták/ macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátlókkal végzett klinikai vizsgálatok során a TNF- gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük vanJelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T- sejtes lymphoma eseteket észleltek. A T- sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. A kezelés során észlelt hepatosplenikus T- sejtes lymphoma esetek

némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket Crohn- betegség ellen egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6- merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Yuflyma-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Yuflyma-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akik kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél az adalimumab kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Yuflyma -kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4. 8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUFA- kezelést kaptak, a Yuflyma- kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos- súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD- ban 7 szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF- antagonistákat.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának veszélyét (lásd 4. 8 pont) . A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (például hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. Az adalimumab kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (például thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Yuflyma- kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (például állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Yuflyma-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitest- választ figyeltek meg a Pneumococcus 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenza vírus vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy az adalimumabbal kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet- e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy – ha lehetséges – a gyermekeknél és serdülőknél a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján

A Yuflyma-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (például BCG-vakcinával) való oltása, akik in utero adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF - antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak az adalimumabbal kezelt betegeknél. A Yuflyma-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/ II) szenvedők kezelésére. A Yuflyma kontraindikált a közepesen súlyos- súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4. 3 pont). A Yuflyma- kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Yuflyma- val való kezelés során autoantitestek képződése előfordulhat. Az adalimumab hosszútávú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Yuflyma alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Yuflyma adását (lásd 4. 8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik
TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF- antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (például anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Yuflyma- val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Yuflyma-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. A Yuflyma-val kezelt arthroplasztikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak

Vékonybél-elzáródás

A Crohn- betegség miatt végzett kezelés hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján az adalimumab nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

Az adalimumabbal kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknél ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az adalimumabot vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha az adalimumabot kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. Az adalimumab metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5. 1 pont).

Az adalimumab és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása” c. fejezetét).

Az adalimumab és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Yuflyma-kezelés után legalább öt hónapon keresztül

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmoknál végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5. 3 pont).

A TNF-αgátlást okozó hatása miatt, a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

Az adalimumab átjuthat a méhlepényen az adalimumabbal a terhesség alatt kezelt nőknek született csecsemők szérumába. Következésképpen ezek a csecsemők nagyobb fertőzési kockázatnak lehetnek kitéve. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (például BCG-vakcinával) való oltása, akik in utero adalimumab hatásának voltak kitéve.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G-fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Yuflyma alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuflyma csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Yuflyma alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő(lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az adalimumabot 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült adalimumab kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, az adalimumabbal kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,4% volt

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint például nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak az adalimumab alkalmazása soránA TNF-antagonisták, így az adalimumab is befolyásolják az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.
Az adalimumab alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a szepszist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV-reaktiválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Mint például pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus,

lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermek és serdülőkorú betegeknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 5. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 <1/10); nem gyakori (≥ 1/1000, <1/100); ritka (≥ 1 / 10,000 <1 / 1,000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

5. táblázat. Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	**Gyakoriság**	**Mellékhatás**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumoniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumoniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos vírusos meningitist is), opportunista fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis [1)]
Jó -, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú neoplasia
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a

		tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia[1)]
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma[1)], Merkel-sejtes karcinóma (a bőr neuroendokrin daganata) [1)], Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopénia (beleértve a neutropéniát és az agranulocitózist is), anaemia
	Gyakori	Leucocytosis, thrombocytopenia
	Nem gyakori	Idiopathás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis[1)], vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia[1)]
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek:	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia, hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történés[1)], remegés, neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex demyelinisatiós betegségek (például neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma [1)]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus[1)], arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek:	Gyakori	Hypertensio,

		kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, artériás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoea, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia[1)], interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem[1)]
	Ritka	Tüdőfibrosis[1)]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger, hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, Dyspepsia Gastrooesophagealis refluxbetegség
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia, arc-oedema
	Ritka	bélperforáció[1)]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis, hepatitis B reaktiválódása[1)], autoimmun hepatitis[1)]
	Nem ismert	Májelégtelenség [1)]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist)[1)], urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzémát is), onychoclasia, hyperhidrosis, alopecia[1)], pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai verítékezés, hegesedés
	Ritka	erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson-szindróma[1)] , angioodema [1)] , cutan vasculitis[1)], lichenoid bőrreakció [1)]
	Nem ismert	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása[1)]
Vázizom és kötőszöveti betegségek	Nagyon gyakori	Csont- izomrendszeri fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-

		szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma[1)]
Vese - és húgyúti betegségek és tünetek:	Gyakori	Vesekárosodás haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadásának helyén fellépő reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom oedema, láz[1)]
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése[2)]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3., 4.4. és 4.8. pontban további információ található
** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve
[1)] a spontán jelentéseket is beleértve
[2)] 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil a hetente adalimumabbal kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten adalimumabbal kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett az adalimumab ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció helyén fellépő reakciók

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban, adalimumabbal kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktív kontroll-csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztésétAz injekció helyén fellépő reakciók általában nem

tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma az adalimumabbal kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebóval és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. Az adalimumab-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként az adalimumabbal kezeltek csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában

Az adalimumabbal végzett kontrollált és a nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberkulózisról (miliaris és extrapulmonális előfordulással) és invazív opportunista fertőzésekről (például disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberkulózisos megbetegedések többsége a adalimumab – kezelés első 8 hónapjában következett be és korábbi betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

A juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében adalimumabbal végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 80 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy adalimumab-vizsgálat során 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, colitis ulcerosában szenvedő 93 gyermek- és serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél adalimumabbal végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást.

Az adalimumab hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollos szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 adalimumabbal kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) *míg* az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt). (A kezelés medián időtartama az adalimumab-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám-carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegeknél 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1, 4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) az adalimumabbal kezelt betegek esetében 0,7 (0,2; 2,7), míg a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

Az adalimumab forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a rosszindulatú daganatok bejelentett gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A nem melanomás bőrrák 1000 beteg-kezelési évre számított gyakorisága 0,2, a lymphomáké 0,3 volt (lásd 4.4 pont).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenikus T- sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4. 4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I-V. rheumatoid arthritis (RA)-vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül az adalimumabbal kezeltek 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 adalimumabbal kezelt beteg közül kettőnél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus- nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliáris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes ellenőrzött periódusban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezeltek 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III. fázisú. vizsgálatok során az adalimumabbal kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥háromszorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 éves betegeknél adalimumabbal végzett kontrollos III fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT) a normálérték felső határának ≥háromszorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 4-52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokbanaz GPT(ALAT)-szint a normálérték felső határának 3-szorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánst is kapott, a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥háromszorosára emelkedett

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél adalimumabbal végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥háromszorosára történő emelkedése az dalimumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll-kezelés mellett a betegek 1,8%-ánál fordult elő,

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél adalimumabbal végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának ≥háromszorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppurativában szenvedő betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollos vizsgálatokban, a 12-16

hetes kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥háromszorosára történő emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumabbal (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontrollos vizsgálatokban, az adalimumabbal kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥háromszorosára való emelkedése az adalimumabbal kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

Egy gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegek körében (N=93) adalimumab-val végzett, kontrollált III. fázisú vizsgálatban a következő adagolási sémák hatásosságát és biztonságosságát értékelték: a 0. és 1. héten a testtömeghez igazított 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), és a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=63), vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebo, a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=30), amit minden második héten adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=31), vagy hetente adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=32) követ. A fenti dózisok mellett a betegek 1,1%-ánál (1/93) a GPT (ALAT) a normálérték felső határának ≥ 3-szorosára emelkedett.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint például a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték adalimumab és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott adalimumab esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport:Immunszuppresszánsok, tumor nekrózis faktor alfa (TNF-α) gátlók. ATC-kód:L04AB04

A Yuflyma egy biohasonló gyógyszerkészítmény. A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján http://www.ema.europa.eu. található.

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF- hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM- 1, VCAM- 1 és ICAM- 1, melyek IC_{50} értékei 0, 1 - 0, 2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adalimumabbal való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék
(C-reaktív protein - CRP), a süllyedés (ESR), illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP- 1 és MMP- 3) szérum szintjeiben is csökkenés tapasztalható az adalimumab alkalmazása után. Az adalimumabbal kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai leleteiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg az adalimumab-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNFα csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

Az adalimumabot több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritises klinikai vizsgálat során. Az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott. Az injekció beadásának helyén tapasztalt fájdalmat két randomizált, aktív kontrollos, egyszeresen vak, két periódusú, keresztezett klinikai vizsgálatban értékelték..

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékeltek. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő
≥ 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 vagy
80 mg adalimumabot vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékeltek. A résztvevők mind középsúlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő
≥ szenvedő 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel.20, illetve 40 mg adalimumabot kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő
≥ 18 éves beteget értékeltek, akik nem megfelelően reagáltak a 15, 5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg adalimumabot kaptak hetente 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg adalimumabot kapott

minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot/metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Az RA IV vizsgálatba 636 középsúlyos- súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti- rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg adalimumab vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban 799 felnőtt, közepesen súlyos - súlyos, aktív korai (betegség kezdete < 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát kombinációban adott 40 mg adalimumab, 40 mg adalimumab monoterápia, illetve metotrexát monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség jelei, megjelenése, illetve reumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken- e. Az első 104 hetes kezelést követően 497 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Mind az RA VI, mind az RA VII vizsgálatba 60 beteget vontak be, akik közepesen súlyos- súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek és ≥18 évesek voltak. A bevont betegek vagy az adott időpontban éppen 40 mg/0,8 ml adalimumabot használtak és az injekció beadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3-cm nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionaív betegek voltak, akik akkor kezdték az adalimumab 40 mg/0,8 ml terápiát. A betegeket úgy randomizálták, hogy egyszeri adag adalimumab 40 mg/0,8 ml injekciót vagy adalimumab 40 mg/0,4 ml injekciót kapjanak, amelyet a következő beadásnál egyszeri adag követett a másik injekcióból.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg a RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 válasz adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban másik elsődleges végpontot jelentett 52 hét után a betegség progressziójának lassulása (röntgeNfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása. Az RA VI és VII vizsgálatokban az injekció beadásának helyén tapasztalt fájdalom volt az elsődleges végpont közvetlenül az injekció beadását követően, egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán mérve.

ACR válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70- es választ elérő adalimumab-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg- os dózissal elért eredmények összefoglalása a 6. táblázatban található.

6. táblázat
ACR válasz placebo-kontrollos vizsgálatokban
(Betegek százaléka)

Válaszadás	RA I vizsgálat[a]**		RA II vizsgálat[a]**		RA III vizsgálat[a]**	
	Placebo / MTX[c] n=60	Adalimumabb/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	24,0%	58,9%

ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	Nincs adat	4,5%	23,2%

[a] RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52.

[b] 40 mg adalimumab kéthetente

[c] MTX = metotrexát

**p < 0,01, adalimumab a placebóhoz *képest*

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/ dl) értéke) mindegyike egyénileg is javulást mutatott 24 illetve 26 hét elteltével a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válaszA minden második héten adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 (79,0%) mutatott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, adalimumabbal és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el mint a placebóval és a standard terápiával kezeltek (p < 0,001).

Az RA I-IV vizsgálatban adalimumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20- as és 50- es választ értek el a placebocsoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe korábbi metotrexát kezelés nélkül korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a kombinációs kezelés metotrexáttal gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR választ adott, mint a metotrexát, vagy az adalimumab monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 7. táblázat).

7. táblázat
ACR válasz az RA V vizsgálatban
(a betegek százaléka)

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

[a] a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

[b] a p-érték a adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

[c] a p-érték a adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-

Whitney U teszt szerint.

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR-válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. A minden második héten adalimumabbal kezelt 542 beteg közül 170 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os adalimumab-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 154 (90,6%) mutatott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) ACR 70 választ.

Az 52. héten adalimumab/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42, 9% -a klinikai remisszióba került (DAS28 2,6) összehasonlítva a metotrexát monoterápiát kapó 20, 6% és adalimumab monoterápiában részesült 23, 4% beteggel. Az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és az adalimumab monoterápia ($p < 0,001$), alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai közepesen súlyos - súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg adalimumab-monoterápiára vagy adalimumab/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztéses vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves adalimumab-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben az adalimumabbal kezelt betegek rheumatoid arthritise átlagosan 11 éve fennállt, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Adalimumabbal/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki, mint a 6 és 12 hónapig csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 8. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 81-et értékeltek radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek meghatározása az mTSS-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg adalimumabbal kezelt 207 beteg közül 79-et értékeltek radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek meghatározása az mTSS-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

8. táblázat
Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95%-os konfidencia intervallum[b])	p-érték
Teljes Sharp-pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN [d] pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotrexát
[b] 95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Yuflyma pontértékeinek változása közötti különbségre
[c] rank analízis alapján
[d] Ízületi rés beszűkülése (JSP- Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is értékelték és módosított teljes Sharp pontokban fejezték ki (lásd 9. táblázat).

9. táblázat
Radiográfiás átlagos változások az 52. héten az RA V. vizsgálatban

	MTX n=257 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab n=274 (95%-os konfidencia intervallum)	Adalimumab /MTX n=268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték[a]	p-érték[b]	p-érték[c]
Teljes Sharp-pontérték	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Eróziós pontérték	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-pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] a p-érték a metotrexát monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.
[b] a p-érték a adalimumab monoterápia és az adalimumab/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.
[c] a p-érték a adalimumab monoterápia és a metotrexát monoterápia páros összehasonlítása alapján Mann-Whitney U teszt szerint.

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest ≤ 0,5) szignifikánsan magasabb volt az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (63,8%, illetve 61,2%, ebben a sorrendben) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (37,4% és 33,5%, p < 0,001, ebben a sorrendben) és az adalimumab-monoterápiával (50,7%, p < 0,002 és 44,5%, p < 0,001, ebben a sorrendben).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, adalimumab-monoterápiára és adalimumab/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. Az adalimumab, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében
a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékelték (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt (p < 0,001) az adalimumab/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, *mint* a metotrexát- és adalimumab-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak.

A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Fájdalom az injekció beadásának helyén

Az RA VI és VII-es vizsgálatok összesített adatai alapján statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető az injekció beadásának helyén fellépő azonnali fájdalomban az adalimumab 40 mg/0,8 ml és az adalimumab 40 mg/0,4 ml között (a 0-10 cm-es vizuális analóg skálán átlagosan 3,7 cm szemben az 1,2 cm-rel, P < 0,001). Ez 84%-os medián fájdalomcsökkenést mutat az injekció beadásának helyén.

Psoriasis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében (≥ 10% testfelület-érintettség és ≥ 12, ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú adalimumabot kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhat hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI-pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak. A 33. héten ≥PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újrarandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg adalimumabot vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát a metotrexáttal és a placebóval *szemben* hasonlították össze 271 beteg esetében. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát-dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózisig emelték, vagy egy 80 mg-os adalimumab kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs az adalimumab- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és ≥PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben a adalimumabot legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 10. és 11. táblázat).

10. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat – Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg minden második héten N=814 n (%)**

≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA:tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra [b] p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

11. táblázat
Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat – Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg minden második héten N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79.6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16.7) [c, d]
PGA:tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73.1) [a, b]
[a] p < 0,001 adalimumab vs. placebo [b] p < 0,001 adalimumab vs. metotrexát [c] p < 0,01 adalimumab vs. placebo [d] p < 0,05 adalimumab vs. metotrexát			

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI-pontos növekedéssel) tapasztalták, az adalimumab-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos adalimumab-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta a adalimumab alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapsusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelő kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebóhoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebóhoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI-válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) a adalimumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze a placebóval *szemben* 72 betegnél, akik közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg adalimumab kezdő dózist kaptak, amelyet 40 mg adalimumab követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten az adalimumabot kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tiszta" vagy „majdnem tiszta" PGA-pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [P = 0,014].

A Psoriasis IV vizsgálatban az adalimumab hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg adalimumabot kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 12. táblázat). Az adalimumab köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérintettség mellett (BSA≥10% (a betegek 60%-a) és BSA<10% és ≥5% (a betegek 40%-a)) igazolták.

12. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebokontrollos		26. hét Placebokontrollos		52. hét Nyílt -elrendezés
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg minden második héten N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg minden második héten N=109	Adalimumab 40 mg minden második héten N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F tiszta/minimális és ≥2-fokozatú javulás (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001, adalimumab *vs.* placebo					

Az adalimumabbal kezelt betegeknél a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebóhoz képest

Hidradenitis suppurativa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos – súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokkal és egy nyílt kiterjesztéses vizsgálattal, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum-kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS- I és HS- II-es betegeknek legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétigA vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig

tartó terápia után azokat a betegeket akik az A periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a B periódusban 40 mg adalimumabot kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy adalimumabot kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétig . A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási orális antibiotikum terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az A periódusban adalimumabot kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg adalimumab minden héten, 40 mg adalimumab minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknek a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, kiterjesztéses vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg adalimumabot kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos góc számának legalább 50%-os csökkenése, a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik a 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak az adalimumabbal kezelt betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 13. táblázat). Az adalimumabbal kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

13. táblázat
Hatékonysági eredmények a 12. héten, HS-I és II vizsgálat

	HS-I		**HS-II vizsgálat**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg hetente**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg hetente**
Hidradenitis suppurativa Klinikai válasz (HiSCR)[a]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41.8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58.9%)***
≥30%-os bőrfájdalom csökkenés[b]	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

* $P < 0.05$, ***$P < 0.001$, adalimumab versus placebo

[c] Az összes randomizált betegeknél.

[d] Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥3 a 0-10-ig terjedő Numerikus skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan

A minden héten 40 mg adalimumab adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS- IésHS- II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebocsoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladékozó fistulák (30,0% vs 13,9%), mint az adalimumab csoport betegeinél.

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS- I és HS- II vizsgálatok) és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat)

Azoknál a betegeknél akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg adalimumabra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták az adalimumab alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 14. táblázat).

14. táblázat
A HiSCR-t[b] elérő betegek[a] aránya a 24. és 36. héten a heti adalimumab adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	**Adalimumab 40 mg minden 2. héten N = 70**	**Adalimumab 40 mg hetente N = 70**
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[c] Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg adalimumabra a12. hét után.
[d] Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének vagy a javulás hiányának protokollban meghatározott kritériumainak, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti adalimumab terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg adalimumabbal történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították az adalimumab kezelést a HS- I és HS- II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg adalimumab heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0%).

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat adalimumabbal HS-ben szenvedő serdülőknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kórélettan és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknél észlelttel az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind gyermekgyógyászati betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont.)

Crohn-betegség

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤ 450) szenvedő betegen értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelte. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget

soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg adalimumab a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg adalimumab a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg adalimumab a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg adalimumabbal vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelte. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegekétől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 15. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

15. táblázat
Klinikai remisszió és reakció indukció (a betegek százaléka)

	CD I vizsgálat:Infliximab naiv betegek			**CD II vizsgálat:Infliximabbal már kezelt betegek**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg N = 76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték az adalimumab *versus* placebo kezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.
*p < 0,001
**p < 0,01

A 160/ 80 mg, illetve a 80/ 40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/ 80 mg dózisokkal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58% - án (499/ 854 betegen) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF- antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 16. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF - antagonista expozíciótól.

Az 56. hétre a placebóhoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

16. táblázat
Klinikai remisszió és válasz fenntartása (betegek százaléka)

	Placebo	**40 mg adalimumab kéthetente**	**40 mg adalimumab hetente**

26. hét	N=170	N=172	N=157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR- 100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥90 napja remisszióban lévő betegek[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR- 100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥90 napja remisszióban lévő betegek[a]	5% (3/66)	29% (17/58)**	20% (15/74)**

* p <0,001 Adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
** p <0,02 Adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
[a] A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó adalimumab-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellett szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen az adalimumab 80/40 mg, illetve adalimumab 160/80 mg csoportba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Gyermekkori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó adalimumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekkori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 és 40 mg a< 40 kg testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (17. táblázat).

17. táblázat Fenntartó kezelési séma

Beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 18. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 19. táblázat tartalmazza.

18. táblázat
Gyermekkori CD Vizsgálat
PCDAI klinikai remisszió és válasz

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	P érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038

* p érték Standard dózis *versus* alacsony dózis összehasonlítása esetén.

19. táblázat
Gyermekkori CD Vizsgálat
Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió

	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente	P érték[1]
Kortikoszteroidok felfüggesztése	**N= 33**	**N=38**	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunomodulátorok felfüggesztése[2]	**N=60**	**N=57**	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió[3]	**N=15**	**N=21**	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

[1] p érték Standard dózis *versus* alacsony dózis összehasonlítása esetén.
[2] Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait
[3] Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Colitis ulcerosa

Az adalimumab többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg adalimumabot, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg adalimumabot kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon kéthetenként 40 mg adalimumabot kaptak. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám legfeljebb 2 és egyik endoszkópos alpontszám sem nagyobb mint 1) a 8. héten értékelték.

Az UC-II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg adalimumabot a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten, majd ezt követően 40 mg-ot minden második héten, míg 246 betegnek placebót adtak. A klinikai eredményeket a 8. héten a remisszió indukciójára vonatkozóan, az 52. héten a remisszió fenntartására vonatkozóan értékelték.

A 160/80 mg indukciós adalimumab-kezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebóhoz képest az UC-I vizsgálatban (sorrendben 18%, illetve 9%, p = 0,031) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%, p = 0,019). Az UC-II vizsgálatban azok közül az adalimumabbal kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 20. táblázat mutatja.

20. táblázat
UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya (betegek százalékában)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg minden második héten**
52. hét	**N=246**	**N=248**
Klinikai válasz	18 %	30 %*
Klinikai remisszió	9 %	17 %*
Nyálkahártya-gyógyulás	15 %	25 %*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig [a]	6 % **(N = 140)**	13 %* **(N = 150)**
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12 %	24 %**
Fenntartott remisszió	4 %	8 %*

Fenntartott nyálkahártya-gyógyulás	11 %	19 %*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és alpontszám > 1;
Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított ≥3 pontos és ≥30%-os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] ≥1 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;
* p <0,05 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
** p <0,001 adalimumabbal *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása.
[a] Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál alakult ki válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya gyógyulást, és 20% volt legalább 90 napja szteroidmentes remisszióban

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infliximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, *ezzel szemben* a placebocsoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, *ezzel szemben* 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőnél, akik nem adtak megfelelő terápiás választ a hagyományos terápiára vagy intolerancia lépett fel azokkal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek körülbelül 16%-ánál sikertelen volt a korábbi anti-TNF-kezelés. Azok a betegek, akik a bevonáskor kortikoszteroidot kaptak, a 4. hét után fokozatosan csökkenthették a kortikoszteroid-kezelést.

A vizsgálat indukciós periódusában 77 beteget randomizáltak kettős vak adalimumab-kezelésre 3:2 arányban a következő kezelési karokra: így indukciós dózisként a 0. és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg) és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) adagot; vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebót és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) dózist kaptak. Mindkét csoport 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) dózist kapott a 4. és a 6. héten. A vizsgálati elrendezés módosítását

követően az indukciós periódusba bevont további 16 beteg nyílt elrendezésben kapta a adalimumab-kezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

A 8. héten 62, a részleges Mayo-pontszám (PMS) szerint klinikai választ mutató (a kiinduláshoz képest a PMS ≥ 2 pontos és ≥ 30%-os csökkenése) beteget randomizáltak egyenlő arányban kettős vak adalimumab fenntartó kezelésre: hetente adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózisra, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózisra. A vizsgálati elrendezés módosítását megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

A betegség fellángolását a PMS legalább 3 pontos (a 8. héten 0–2-es PMS pontszámú betegeknél), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknél) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknél) növekedésével határozták meg.

Azokat a betegeket, akiknél a 12. héten vagy azt követően teljesült a betegség fellángolásának kritériuma, 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) ismételt indukciós dózisra vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisra randomizálták, majd a továbbiakban őket a számukra meghatározott fenntartó adagolási sémával kezelték.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió (PMS ≤ 2, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el.

A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten a adalimumab kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 21. táblázat mutatja be.

21. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt

	Adalimumab[a] **Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten** N=30	**Adalimumab[b, c]** **Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten** N=47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten
[b] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten
[c] Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű adalimumab indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten
1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten
2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és ≥ 30%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás pontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknek körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis adalimumab-t kaptak (22. táblázat).

22. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten

	Adalimumab[a] **Legfeljebb 40 mg kéthetente** N=31	**Adalimumab[b]** **Legfeljebb 40 mg hetente** N=31
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
[a] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente [b] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknél Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették		

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI ≥ 20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (23. táblázat).

23. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Adalimumab[a] **Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten** N=30	**Adalimumab[b,c]** **Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten** N=47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Adalimumab[d] **Legfeljebb 40 mg kéthetente** N=31	**Adalimumab[e]** **Legfeljebb 40 mg hetente** N=31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[a] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten [b] Adalimumab 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten		

[c] Nem tartalmazza a adalimumab nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten
[d] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente
[e] Adalimumab 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente
1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten
2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat
3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették

A fenntartó periódus alatt ismételt indukciós kezelést kapott, adalimumab-val kezelt betegek közül 2/6 (33%) ért el klinikai választ FMS szerint az 52. héten.

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban a adalimumab-val kezelt csoportoknál.

Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzéses eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg adalimumabot kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg adalimumab követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon per os) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékeltek. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékeltek, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon per os) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dózicsökkentésen estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés sikertelenségéig eltelt idő” volt. A sikertelen kezelést a többkomponensű kimenetel határozza meg a gyulladásos chorioretinális és/vagy gyulladásos retina-vaszkuláris léziók, az elülső kamrai (AC) sejtosztály, az üvegtesti homályos (VH) osztály és a legjobb korrigált látásélesség (BCVA) alapján.

Azok a betegek, akik befejezték az UV I és UV II vizsgálatot, alkalmasak voltak egy kontrollálatlan hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba való bevonásra, amelynek eredetileg tervezett 78 hetes időtartama volt. A betegek tovább kaphatták a vizsgálati készítményt a 78. hét után, amíg nem kaptak adalimumabot.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták az adalimumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta a adalimumab korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

24. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés kezelés	N	Eredménytelenség N (%)	Eredménytelenségig eltelt átlagos idő (hónap)	HR[a]	CI 95%-os HR[a]	*p* érték[b]
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban Elsődleges elemzés (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban Elsődleges elemzés (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

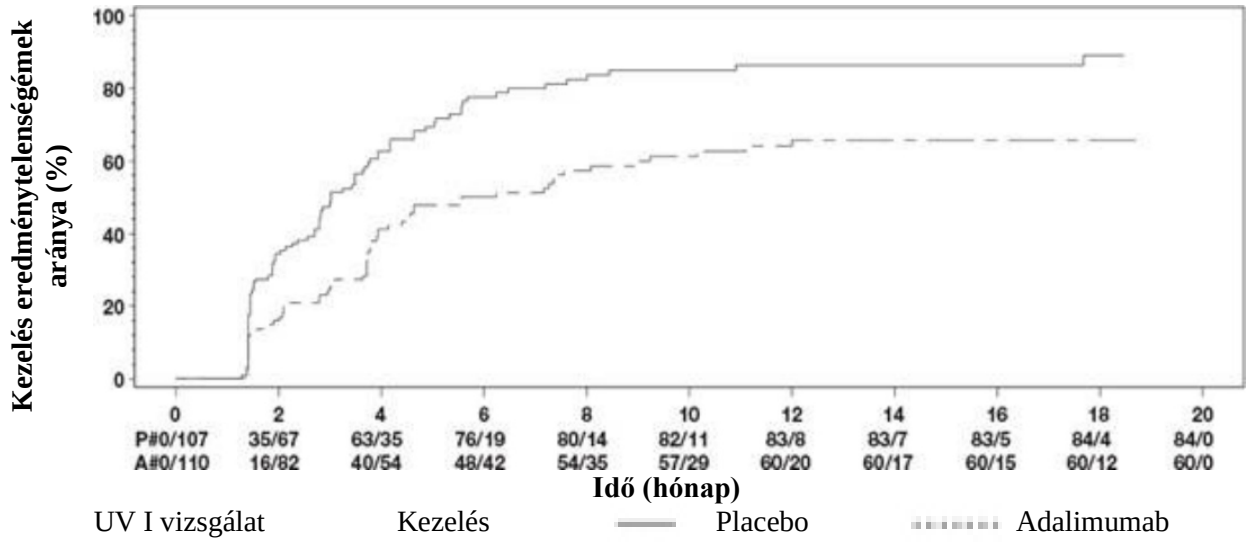
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

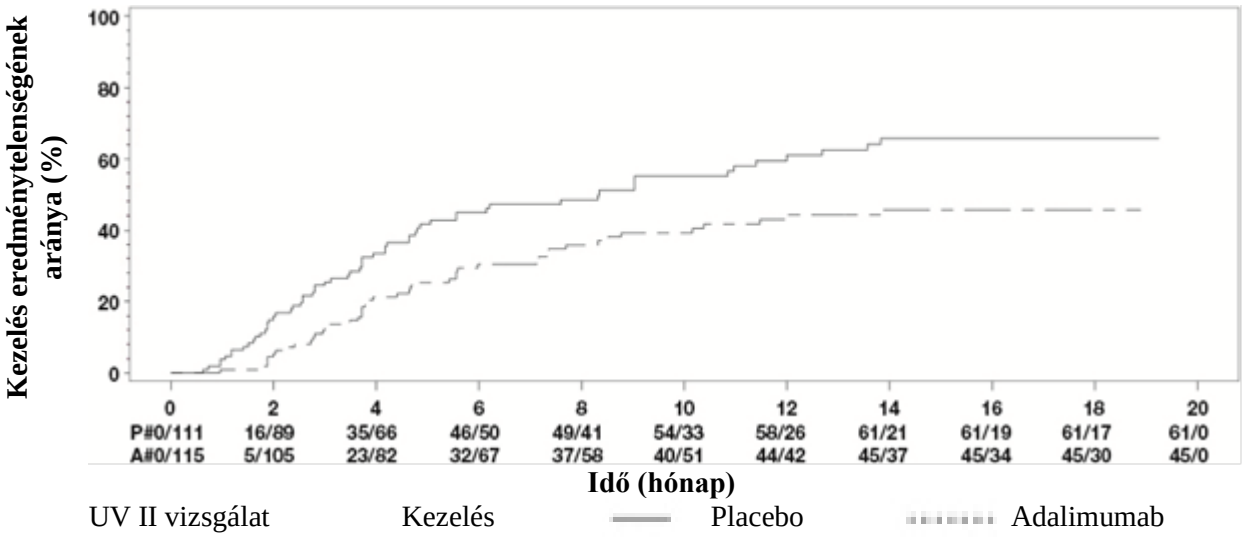
[d] Az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

[e] Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas *P*-érték.

[f] NE = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

1. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier görbék





UV II vizsgálat Kezelés Placebo Adalimumab

Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = Adalimumab (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebóhoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrollos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárásra a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364 vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejtszint ≤ 0,5+, üvegtesti homály mértéke ≤ 0,5+), napi folyamatos ≤ 7,5 mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. Az adalimumab számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns átlagos különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt az adalimumab a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Gyermekkori uveitis

Az adalimumab biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzéses eredetű anterior uvitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél

egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.
Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő" volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebóhoz képest (lásd 2. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebóhoz képest, ahogy ezt a relatív hazárd érték mutatja (HR = 0,25 [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

2. ábra:A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt összegző Kaplan-Meier görbék a gyermekkori uveitis vizsgálatban

Megjegyzés: P = Placebo (Veszélyeztetett betegek száma); A = Adalimumab (Veszélyeztetett betegek száma).

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződhetnek az adalimumab kezelés során. Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance- ének növekedésével és a hatékonyságának csökkenésével jár.
Az adalimumab- ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt.0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt.0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearence 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (Vss) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció 5 μmikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 μmikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 μmikrogramm/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknél az adalimumab 160 mg-os adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményezett a 2. és 4 héten. Megközelítőleg 8-10 mikrogramm/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumab-kezelés alatt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az adalimumab 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 μmikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg adalimumab-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 μgramm/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 μmikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumab-t kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos- súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózisú (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag (±SD) maradék szérum-adalimumab-koncentráció 15,7±6,6 μgramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték 10,6±6,1 μgramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos (±SD) maradék

szérum-adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezeltek csoportjában 9,5±5,6 µgramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelteknél 3,5±2,2µgramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos (±SD) szérum-adalimumab-koncentráció az 52. héten 15,3±11,4 mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve 6,7±3,5 mikrogramm/ml (20/10 mg hetente) volt.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az adalimumab 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 12 µgramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 µgramm/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosaban szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg adalimumabot kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció 5,01±3,28 mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknál a betegeknél, akik hetente 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos (± SD) minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció 15,7±5,60 mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10µgramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknél és serdülőknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI:1-6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg.
A PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearence. A testsúlykülönbség korrekciója után

úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearence- ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

Az adalimumabot nem vizsgálták máj -, illetve vesekárosodásban szenvedő betegeken.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmoknál folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0, 30 mg/ kg illetve 100 mg/ kg dózisú adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9- 17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágcsáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsálókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

ecetsav
nátrium-acetáttrihidrát
glicin
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerrel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Yuflyma előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 31 napig tárolható. Az előretöltött fecskendőt vagy az előretöltött injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 31 napos időtartam alatt nem használták fel

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg)

brómbutil gumitömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott tűvel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:
- 1 előretöltött fecskendő (0,8 ml steriloldat) 2 alkoholos törlőkendővel.

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel

Afecskendő I. típusú üvegből készült dugattyúval (brómbutil gumi), és egy tű, tűvédővel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:
- 1 előretöltött fecskendő tűvédővel (0,8 ml steriloldat) 2 alkoholos törlőkendővel.

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollbanbeteg általi alkalmazásra egy előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós tollban lévő fecskendőfecskendő I. típusú üvegből készült, dugattyúval(brómbutil gumi), és egy tű, tűvédővel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:
- 1 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steriloldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 3 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steriloldat) 4 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben tűvédővel

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

Az első kiadásának dátuma: 2021. február 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Írország

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély

1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a Yuflyma forgalmazását megelőzően minden tagállamban meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyag tartalmára és formájára vonatkozóan, ideértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztés módjait, valamint a program egyéb szempontjaiAz oktatási anyag egy betegemlékeztető kártyából áll.

A betegemlékeztető kártya fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyekről a betegnek tudnia kell a Yuflyma kezelés előtt és alatt. Az emlékeztetőkártya célja a súlyos fertőzések, tuberkulózis (TBC), rosszindulatú daganatok, demyelinisatiós betegségek (beleértve a sclerosis multiplexet [SM], Guillain Barré szindrómát [GBS] és optikai neuritist [ON]) és a BCG betegség kockázatának kiemelése élő BCG oltást követően az in utero Yuflyma-expozíciónak kitett csecsemők esetében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Yuflyma forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember aki várhatóan adalimumabot fog felírni és minden beteg aki várhatóan adalimumabot fog alkalmazni, hozzáférjen az alábbi oktatási anyagokhoz, illetve megkapja azokat:

A (felnőtteknek és gyermeknek szóló) betegemlékeztető kártyák a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazzák:

- A Yuflyma-kezelés növelheti a fertőzések, ideértve a tuberculosist, a daganatos betegségek és az idegrendszeri problémák kockázatát;
- Ezen biztonsági aggályok jelei vagy tünetei, és hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni;
- Annak fontossága, hogy nem kaphat élő vakcinát, és hogy terhesség esetén tájékoztatnia kell az egészségügyi szakembert arról, hogy kezelést kap.
- A gyógyszer márkanevének és gyártási számának feljegyzésével kapcsolatos utasítások a nyomon követhetőség biztosítása érdekében;
- Az adalimumabot felíró orvos elérhetőségi adatai.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,4 ml- es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok : ecetsav, nátrium-acetát trihidrát, glicin , poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 előretöltött injekciós fecskendő
2 db alkoholos törlőkendő

2 előretöltött injekciós fecskendő
2 db alkoholos törlőkendő

4 előretöltött injekciós fecskendő
4 db alkoholos törlőkendő

6 előretöltött injekciós fecskendő
6 db alkoholos törlőkendő

1 előretöltött fecskendő tűvédővel
2 db alkoholos törlőkendő

2 előretöltött fecskendő tűvédővel
2 db alkoholos törlőkendő

4 előretöltött fecskendő tűvédővel
4 db alkoholos törlőkendő

6 előretöltött fecskendő tűvédővel
6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében azelőretöltött injekciós fecskendők az eredeti dobozban tárolandók.
A további tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/20/1513/001 1 db előretöltött injekciós fecskendő
EU/1/20/1513/002 2 db előretöltött injekciós fecskendő
EU/1/20/1513/003 4 db előretöltött injekciós fecskendő
EU/1/20/1513/004 6 db előretöltött injekciós fecskendő
EU/1/20/1513/005 1 db előretöltött fecskendő tűvédővel
EU/1/20/1513/006 2 db előretöltött fecskendő tűvédővel
EU/1/20/1513/007 4 db előretöltött fecskendő tűvédővel
EU/1/20/1513/008 6 db előretöltött fecskendő tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Yuflyma 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Yuflyma 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy 0,4 ml-es előretöltött injekciós toll 40 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok : ecetsav, nátrium-acetát trihidrát, glicin , poliszorbát 80, injekcióhoz való víz . További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db előretöltött injekciós toll
2 db alkoholos törlőkendő

2 db előretöltött injekciós toll
2 db alkoholos törlőkendő

4 db előretöltött injekciós toll
4 db alkoholos törlőkendő

6 db előretöltött injekciós toll
6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.
A további tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1513/009	1 előretöltött injekciós toll
EU/1/20/1513/010	2 előretöltött injekciós toll
EU/1/20/1513/011	4 előretöltött injekciós toll
EU/1/20/1513/012	6 előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Yuflyma 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZELŐRETÖLTÖTT TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Yuflyma 40 mg injekció
adalimumab
Subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

80 mg adalimumab 0,8 ml- es előretöltött fecskendőben

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok : ecetsav, nátrium-acetát trihidrát, glicin , poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 előretöltött injekciós fecskendő
2 db alkoholos törlőkendő

1 előretöltött fecskendő tűvédővel
2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.
A további tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/20/1513/013 1 db előretöltött injekciós fecskendő
EU/1/20/1513/014 1 db előretöltött fecskendő tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Yuflyma 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Yuflyma 80 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL KÜLSŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy 0,8 ml-es előretöltött injekciós toll 80 mg adalimumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok : ecetsav, nátrium-acetát trihidrát, glicin , poliszorbát 80, injekcióhoz való víz . További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db előretöltött injekciós toll
2 db alkoholos törlőkendő

3 db előretöltött injekciós toll
4 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható.
A további tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollak az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1513/015 1 előretöltött injekciós toll
EU/1/20/1513/016 3 előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Yuflyma 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZELŐRETÖLTÖTT TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Yuflyma 80 mg injekció
adalimumab
Subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató:Információk a felhasználó számára

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót,mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegkártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Yuflyma alkalmazása előtt és a Yuflyma-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegkártyát** a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Yuflyma injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak,mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlók.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yuflyma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Yuflyma hatóanyaga az adalimumab, amely a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) ható gyógyszer.

A Yuflyma a következő gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz)
- Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)
- Pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (artritisz pszoriatika)
- Plakkos pikkelysömör
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzéses eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzéses eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Yuflyma hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrózis faktor (TNFα) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNFα-hoz való kötődéssel a Yuflyma csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid artritisz kezelésére alkalmazható. Ön először egyéb betegségmódosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Abban az esetben ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

A Yuflyma-t használható súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül.

A Yuflyma lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Yuflymá-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza Önnél.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz
A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma legalább 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Yuflyma-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Entezitisszel társult artritisz

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma legalább 6 éves kortól alkalmazható az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) a gerincoszlop gyulladással járó betegsége.

A Yuflyma felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) kezelésére alkalmazható. Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely általában pikkelysömörrel társul.

A Yuflyma a felnőttkori artritisz pszoriatika kezelésére alkalmazható. A Yuflyma lelassítja a betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást. Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Plakkos pikkelysömör

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Yuflyma alkalmazható
- a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori krónikus plakkos pszoriázis kezelésére,
- továbbá súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-től betöltött 18 éves koráig gyermekeknél és serdülőknél,
- akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak

Hidradenitisz szuppurativa

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven fordított akne) egy hosszú lefolyású és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellek alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő felnőttek
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő serdülők (12-től betöltött 18 éves korig) kezelésére.

Yuflyma csökkenti a csomók és tályogok számát és enyhítheti a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn- betegség vékonybél gyulladásos betegsége. A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő serdülők (6-tól betöltött 18 éves korig) kezelésére.

Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor

Yuflyma-t fog kapni.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzéses eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti. A Yuflyma alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem hátsó részét (szemfeneket) érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Yuflyma ezt a gyulladást csökkenti.

Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Yuflymát:

- ha allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

- Ha aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.

- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Yuflyma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

<u>Allergiás reakciók</u>

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Yuflyma-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

<u>Fertőzések</u>

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Yuflyma alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.

- A Yuflyma-kezelés során könnyebben elkaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
    - tuberkulózis
    - vírusok, gombák, paraziták vagy baktériumok okozta fertőzések
    - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

- Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Yuflyma-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Yuflyma-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Yuflyma-t.
  - Mivel a Yuflyma-val kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegkártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
  - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Yuflyma ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen, ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Yuflyma- kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha szklerózis multiplexben, vagy egyéb, az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Yuflyma-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Yuflyma alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.

    - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
    - A Yuflyma-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a gyermekek, ha lehetséges, megkapják az életkoruknak megfelelő összes ütemezett oltást.
    - Ha a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Yuflyma-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Yuflyma-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Yuflyma-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdenék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Yuflyma-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik

    - A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
    - Amennyiben Yuflyma-t kap, a limfóma, leukémia és az egyéb daganatos betegségek kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Yuflyma-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6- merkaptopurinnal is kezeltek.
    - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Yuflyma-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
    - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Yuflyma-val kezelt betegeken.
    - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) neveznek) szenvedő, TNF- gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD- ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy a TNF- gátlóval végzett kezelés megfelelő- e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Yuflyma lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan

tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek és serdülőknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Yuflyma alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Yuflyma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nem alkalmazhatja a Yuflyma-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Yuflyma együtt alkalmazható:
- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-ket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Yuflyma-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- A Yuflyma csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nőkkel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Yuflyma-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Yuflyma-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Yuflyma alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuflyma csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Yuflyma alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A YUFLYMA nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,4 ml-es dózisonként, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha bizonytalan valamiben.

Yuflymá- t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A Yuflyma 40 mg-os kiszerelésben és 80 mg-os kiszerelésben kapható előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban. Ezért a Yuflyma nem adható olyan gyermekeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük. Ha ilyen adagra van szükség, más adalimumabot tartalmazó gyógyszereket kell alkalmazni.

Reumatoid artritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás, spondilitisz ankilopoetika spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	40 mg minden második héten	Reumatoid artritiszben a Yuflyma alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Yuflyma önmagában alkalmazható. Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Yuflyma alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 2 évesnél idősebbek, testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	40 mg minden második héten	Nem alkalmazható

Entezitisszel társult artritisz		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 6 évesnél idősebbek, testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	40 mg minden második héten	Nem alkalmazható

Plakkos pikkelysömör		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon beadva),	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40

	amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve.	mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
Gyermekek és serdülők (4-től betöltött 18 éves korig), testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 40 mg, amelyet egy héttel később 40 mg követ. Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nem alkalmazható

Hidradenitisz szuppurativa		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-osinjekció egyetlen napon, vagy két 40 mg-os injekciók naponta két egymást követő napon beadva), majd egy 80 mg-os dózis (két 40 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később. További két héttel később később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
Serdülőknek (12-től betöltött 18 éves korig) testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 6 évesnél idősebbek, testsúlyuk 40 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet egy 160 mg-os kezdő adagot (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulceróza		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-osinjekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-osinjekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-osinjekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), majd 40 mg minden második héten, a kezdő adag után egy héttel indítva.	A Yuflyma alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Yuflyma önmagában is alkalmazható
Gyermekek és serdülők akik legalább 2 évesek, a testsúlyuk legalább 30 kg	40 mg kéthetente	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Yuflyma használata a metotrexáttal együtt javasolt.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Yuflyma injekciót a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Yuflyma injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a 7 'Használati utasítás' című pontban található

Ha az előírtnál több Yuflyma-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Yuflyma-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Yuflyma-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Yuflyma adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Yuflyma alkalmazását

A döntés, hogy hagyja abba a Yuflyma alkalmazását, meg kell beszélni a kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Yuflyma alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. Mellékhatások az utolsó Yuflyma injekciótkövetően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyúl
- vérképzőszervi rendellenességre utaló jelek és tünetek, például tartós láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Yuflyma alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást is),
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzés
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót)
- szorongás
- álmatlanság
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe
- szikka szindróma (beleértve a szemszárazságot és a szájszárazságot)
- viszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (például ekcéma)

- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- A vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- szokatlan fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- vastagbélgyulladás és fertőzés (divertikulitisz)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- immunrendszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik
- érgyulladás (vaszkulitisz)
- remegés
- idegbántalom (neuropátia)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződes valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzest okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (rendellenes folyadékgyülem a pleurális térben)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat es hátfájást okoz
- nyelési nehézség
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epehólyagkő
- zsírmáj
- éjszakai verítékezés
- hegképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózusz (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar

- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bél átlyukadás
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- a bőrben található erek gyulladása (kután vaszkulitisz)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés)
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- gyulladásos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lupusz-szerű szindróma
- helyi bőrduzzanat (angioödéma)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, amely gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, egy ritka rák, amely humán herpeszvírus 8-fertőzéssel függ össze. A Kaposi szarkóma leggyakrabban lila lézióként jelenik meg a bőrön.
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- Testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Yuflyma alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek köze tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony fehérvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszintek

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben

- magas vércukorszint
- magas laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Yuflyma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben tárolandó (2C – 8C). Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a tűvédővel az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában Yuflyma előretöltött fecskendő a tűvédővel szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) maximum 31 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Miután kivette a hűtőszekrényből a szobahőmérsékletű tároláshoz, afecskendőt **31 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először afecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell ezt semmisíteni

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Yuflyma?

A készítmény hatóanyaga adalimumab.
Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium acetát trihidrát, glicin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Yuflyma tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

40 mg-os Yuflyma oldatos injekció tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőben 40 mg adalimumabot tartalmazó 0.4 ml steriloldat formájában kerül forgalomba.

A Yuflyma előretöltött fecskendő egy adalimumab oldatot tartalmazó üvegfecskendő. Az 1 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagoláshoz 2 db alkoholos törlőkendőt (1 pótkendőt) mellékelünk. A 2, 4 és 6 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás esetén mindegyik előretöltött fecskendőhöz 1 db alkoholos törlőkendőt mellékelünk.

A Yuflyma előretöltött fecskendő egy tűvédővel ellátott üvegfecskendő, amely adalimumab oldatot tartalmaz. Az 1 db tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagoláshoz 2 db alkoholos törlőkendőt (1 pótkendőt) mellékelünk. A 2, 4 és 6 db tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolás esetén mindegyik előretöltött fecskendőhöz 1 db alkoholos törlőkendőt mellékelünk.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Yuflymaelőretöltött fecskendőben és/vagyelőretöltött injekciós toll kiszerelésben elérhető.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Írország

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C. A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Puh/Tel: +36 1 231 0493

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

7. Használati utasítás

- A következő útmutató elmagyarázza, hogyan kell beadnia magának Yuflyma-t szubkután injekcióbanaz előretöltött fecskendő használatával.. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.

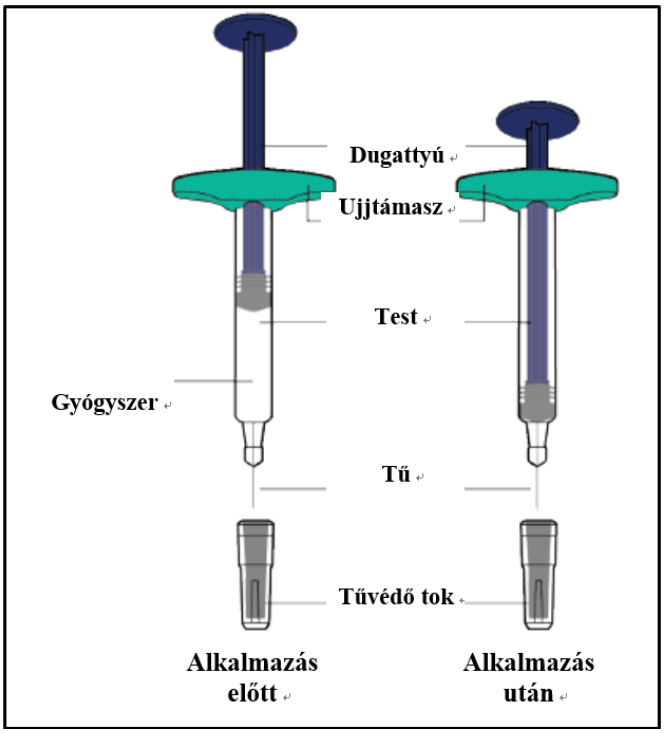
- Az öninjekciózás technikáját meg fogja Önnek tanítani kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.

- **Ne** próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy megértette, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

- A megfelelő betanítás után az injekciót beadhatja saját magának vagy beadhatja Önnek valaki más, például egy családtag vagy barát.

- Mindegyik előretöltött fecskendőt csak egy injekcióhoz szabad használni

Yuflyma előretöltött injekciós fecskendő



A. ábra

Az előretöltött fecskendőt ne használja újra, ha:

- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Yuflyma gyermekektől elzárva tartandó.

1. Készítse elő az injekció beadásához szükséges eszközöket.

a. Készítse elő a szükséges eszközöket egy tiszta, síma felületen, például az asztalon vagy a konyhapulton:

b. Vegyen ki 1 előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényben tárolt dobozból.

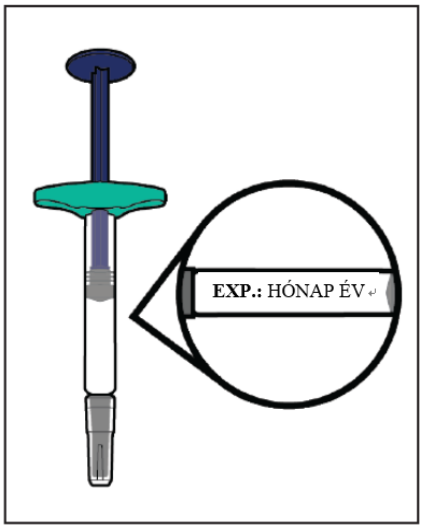
- Az előretöltött fecskendő testét fogja meg, amikor kiveszi a dobozból**. Ne** érintse meg a dugattyút.

c. Bizonyosodjon meg róla, hogy Önnél vannak a következők:

- Előretöltött fecskendő
- Alkoholos törlő

A doboz nem tartalmazza:

- Vattacsomó vagy géz
- Ragtapasz
- Éles tárgyak tárolására szolgáló tartály



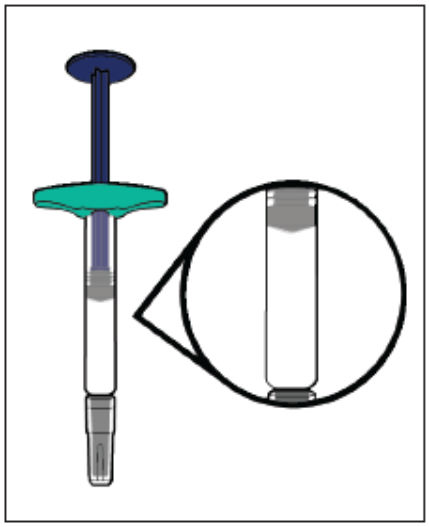
B. ábra

2. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt

a. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő gyógyszert (Yuflyma) és adagot kapta.
b. Nézze meg az előretöltött fecskendőt, és ellenőrizze, hogy nincs-e megrepedve vagy megsérülve.
c. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén található lejárati dátumot .

Az előretöltött fecskendőt **ne** használja újra, ha:

- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

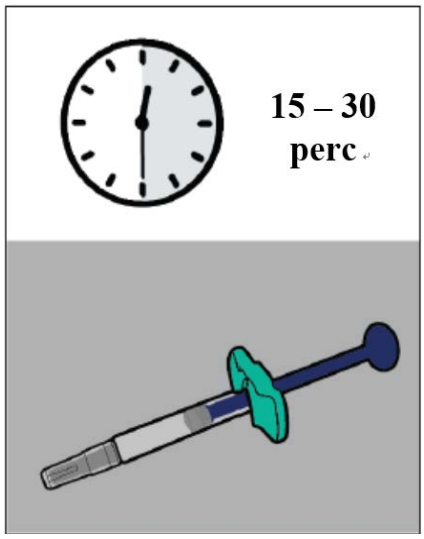


C. ábra

3. Vizsgálja meg a gyógyszert

a. Ellenőrizze a gyógyszert, bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványbarna, részecskéktől mentes.

- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött (sárga vagy sötétbarna), zavaros vagy részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy légbuborékokat lát a folyadékban. Ez normális jelenség.

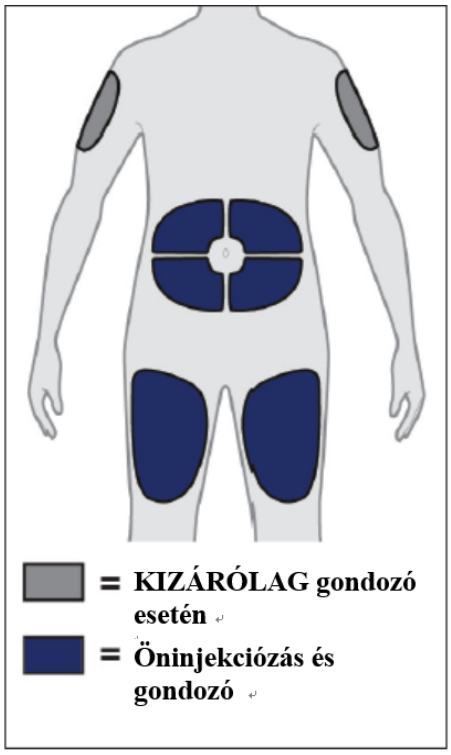


D. ábra

4. Várjon 15-30 percet

a. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten felmelegedni 15-–30 percig.

- **Ne** melegítse az előretöltött fecskendőt más hőforrás alkalmazásával, például forró víz vagy mikrohullámú sütő.



E ábra

5. Válassza ki a megfelelő injekció beadási helyet

a. Beadhatja az injekciót:
- a comb elülső részébe.
- a hasába, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet.
- a felkar külső részébe (KIZÁRÓLAG akkor, ha Ön gondozó).

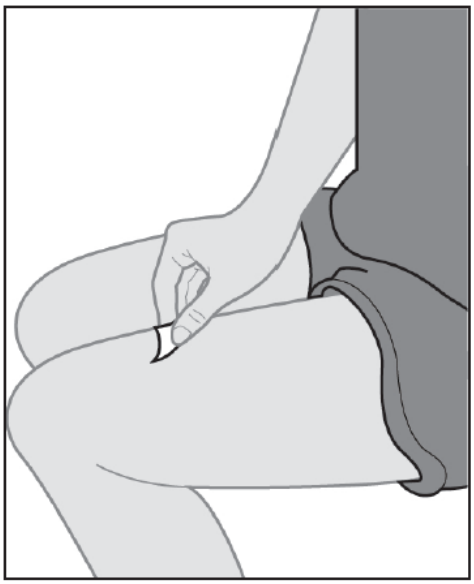
- **Ne** adja be az injekciót olyan bőrterületbe, amely kevesebb mint 5 cm-re található a köldöktől vagy bepirosodott, kemény, érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges.
- Ha pikkelysömörben szenved, **ne** adja be közvetlenül az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.
- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót

b. Minden alkalommal, amikor injekciót ad be, váltogassa az injekció beadásának helyét. Mindegyik új injekció beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előzőleg beadott injekció beadási helyétől.

F. ábra

6. Mosson kezet

a. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, és szárítsa meg.

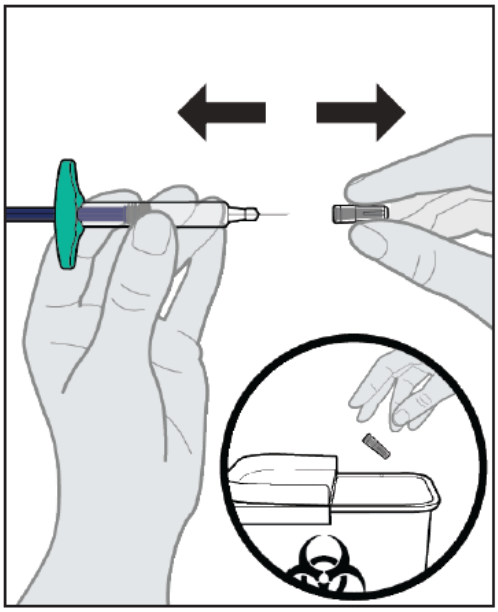


G. ábra

7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

a. Törölje le a az injekció beadási helyét alkoholos törlővel körkörös mozdulattal.
b. Az injekció beadása előtt hagyja a bőrt megszáradni.

• Az injekció beadása előtt **ne** fújjon rá vagy érintse meg újra azinjekció beadásának helyét.

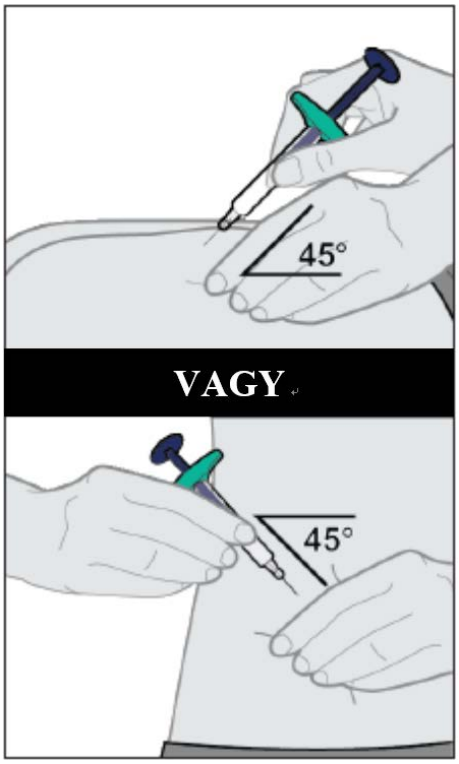


H. ábra

8. Vegye le a tűvédő tokot

a. Vegye le a tűvédő tokot miközben az előretöltött fecskendő testét az egyik kezével tartja. Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével.

- **Ne** vegye le a tokot, amíg készen nem áll az injekció beadására
- **Ne** érintse meg a dugattyút. Ebben az esetben tűszúrásos sérülés következhet be.
- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött fecskendőre. Azonnal dobja a tokot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

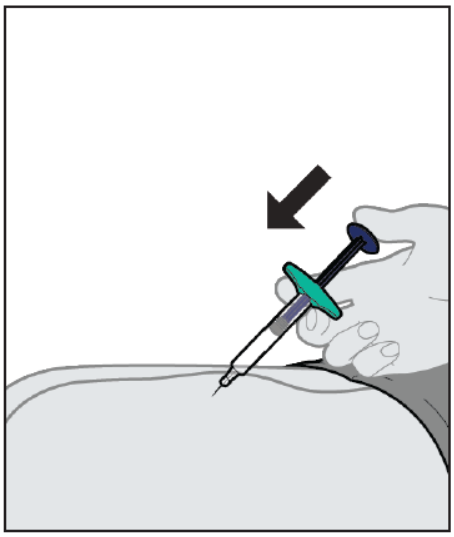


I. ábra

9. Helyezze az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyére

a. Óvatosan csípje össze a bőrredőt az injekció beadásának helyén egy kézzel.

b. Az előretöltött fecskendőt a a fecskendő testénél fogva, szúrja be a tűt teljesen a bőrredőbe 45 fokos szögben, gyors és rövid mozdulattal.

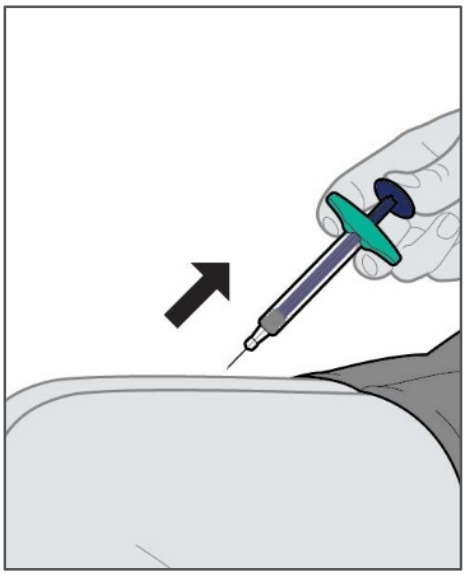


J. ábra

10. Az injekció beadása

a. A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.
b. Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, mindaddig amíg az összes folyadékot befecskendezi, és a fecskendő kiürül.

• Az injekció beadása után **ne** változtassa meg az előretöltött fecskendő helyzetét.



K. ábra

11. Huzza ki az előretöltött fecskendőt az injekció beadásának helyéről és lássa el az injekció beadásának helyét

a. Miután az előretöltött fecskendő kiürült, távolítsa el az előretöltött fecskendőt a bőréből, ügyelve arra, hogy ugyanolyan szögben húzza ki, mint amilyen szögben beleszúrta.
b. Lássa el az injekció beadásának helyét óvatosan, nyomjon egy vattacsomót vagy gézdarabot a beadási helyre, ne dörzsölje, ha szükséges, használjon ragtapaszt. Csekély vérzés előfordulhat.

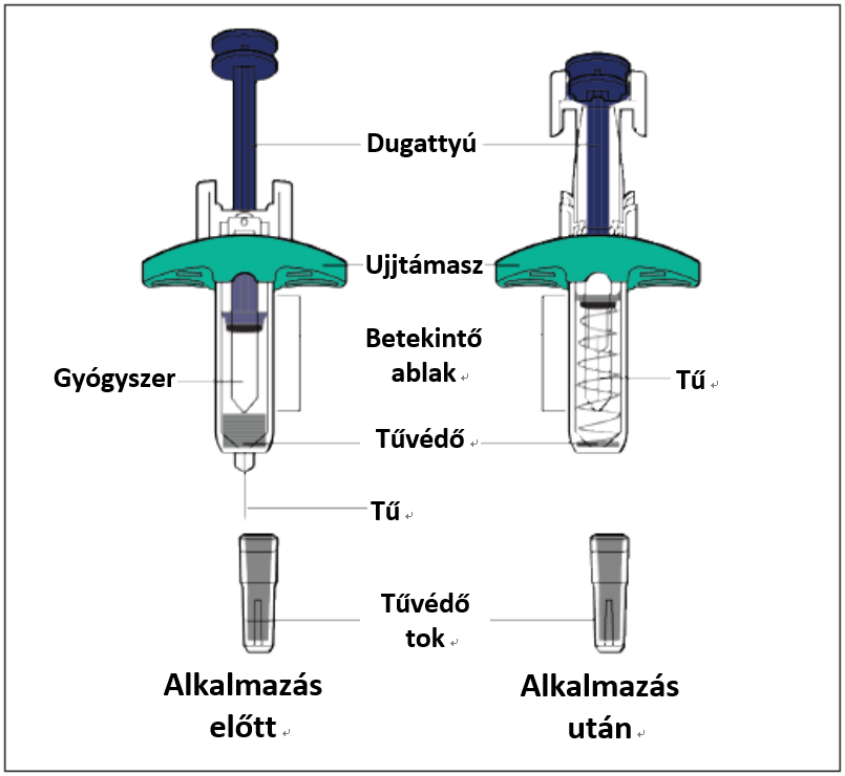
• **Ne** használja újra azelőretöltött fecskendőt.
• **Ne** érintse meg vagy tegye vissza a tűre a tűvédő tokot.
• **Ne** dörzsölje az injekció beadásának helyét.

L. Ábra

12. Az előretöltött fecskendő eldobása.

- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött fecskendőre.
  a. Dobja a használt előretöltött fecskendőt az éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályba a kezelőorvosa gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint.
  b. Az alkoholos törlőt és a csomagolást a háztartási hulladékba helyezheti.
- Az előretöltött fecskendőt és a külön, éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályt a gyermekek elől elzárva kell tartani.

Yuflyma előretöltött injekciós fecskendő tűvédővel



A. ábra

Azelőretöltött fecskendőt ne használja fel, ha:

- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Yuflyma gyermekektől elzárva tartandó.

1. Készítse elő az injekció beadásához szükséges eszközöket.

a. Készítse elő a szükséges eszközöket egy tiszta, síma felületen, például az asztalon vagy a konyhapulton:

b. Vegyen ki 1 előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényben tárolt dobozból.

- Az előretöltött fecskendő testét fogja meg, amikor kiveszi a dobozból. **Ne** érintse meg a dugattyút.

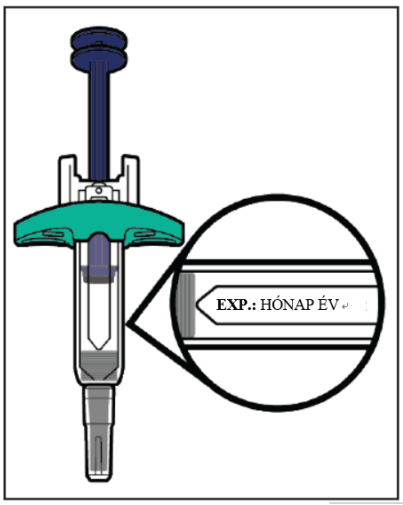
c. Bizonyosodjon meg róla, hogy Önnél vannak a következők:

- Előretöltött fecskendő
- Alkoholos törlő

A doboz nem tartalmazza:

- Vattacsomó vagy géz
- Ragtapasz

- Éles tárgyak tárolására szolgáló tartály



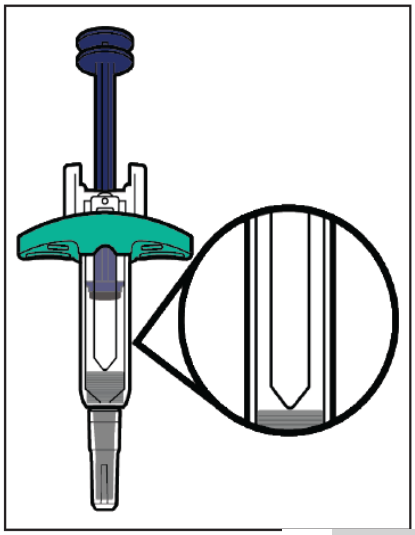
B. ábra

2. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt

a. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő gyógyszert (Yuflyma) és adagot kapta.
b. Nézze meg az előretöltött fecskendőt, és ellenőrizze, hogy nincs-e megrepedve vagy megsérülve.
c. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén található lejárati dátumot.

Azelőretöltött fecskendőt **ne** használja újra, ha:

- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati dátum lejárt.
- kemény felületre ejtette.



C. ábra

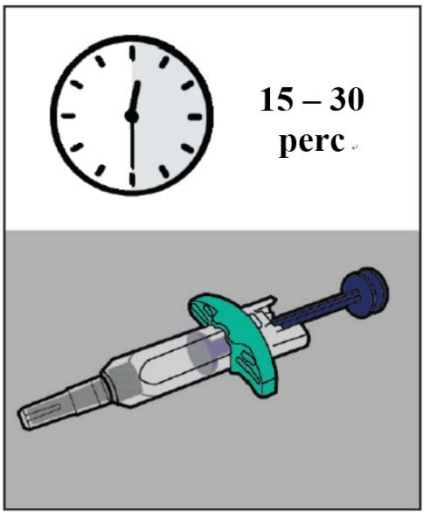
3. Vizsgálja meg a gyógyszert

a. Ellenőrizze a gyógyszert, bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványbarna, részecskéktől mentes.

.

- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött (sárga vagy sötétbarna), zavaros vagy részecskéket tartalmaz.

- Előfordulhat, hogy légbuborékokat lát a folyadékban. Ez normális jelenség.

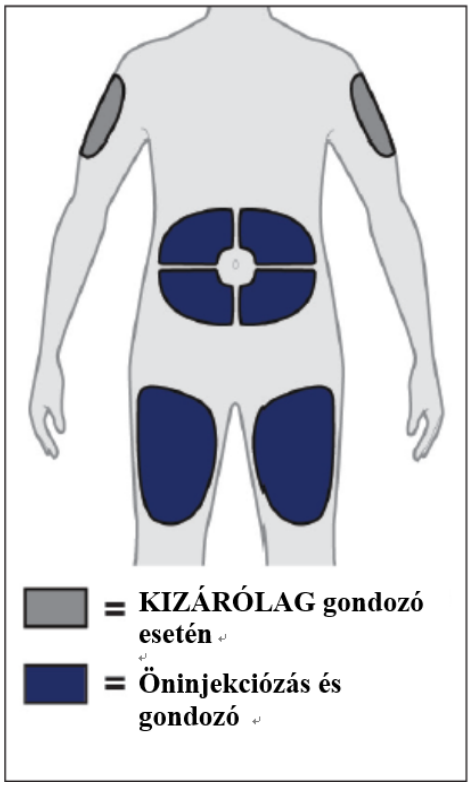


D. ábra

4. Várjon 15-30 percet

a. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten felmelegedni 15–30 percig.

- **Ne** melegítse az előretöltött fecskendőt más hőforrások alkalmazásával például forró víz vagy mikrohullámú sütő.



E ábra

5. Válassza ki a megfelelő injekció beadási helyet

a. Beadhatja az injekciót:
- a comb elülső részébe.
- a hasába, kivéve a köldököt.
- a felkar külső részébe (KIZÁRÓLAG akkor, ha Ön gondozó).

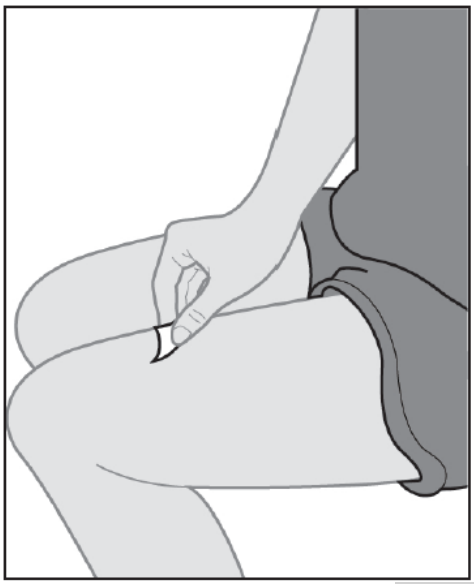
- **Ne** adja be az injekciót olyan bőrterületbe amely kevesebb mint 5 cm-re található a köldöktől, vagy bepirosodott, kemény, érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges.
- Ha pikkelysömörben szenved, **ne** adja be közvetlenül az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.
- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót

b. Minden alkalommal, amikor injekciót ad be, váltogassa az injekció beadásának helyét. Minden új injekció beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előzőleg beadott injekció beadási helyétől.

F. ábra

6. Mosson kezet

a. Alaposan mossa meg a kezét szappanal és vízzel és szárítsa meg.

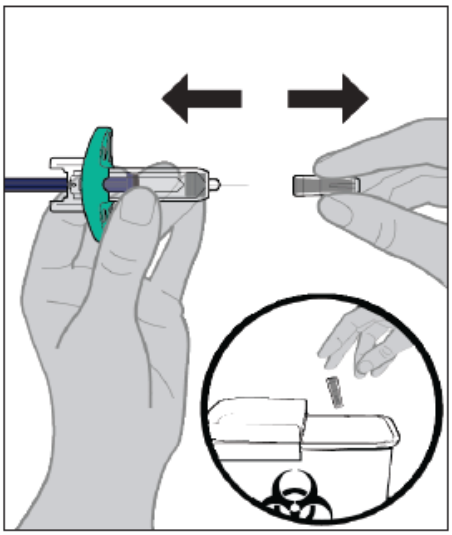


G ábra

7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

a. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlő segítségével körkörös mozdulattal.
b. Az injekció beadása előtt hagyja a bőrt megszáradni.

• Az injekció beadása előtt ne fújjon rá vagy érintse meg újra az injekció beadásának helyét.

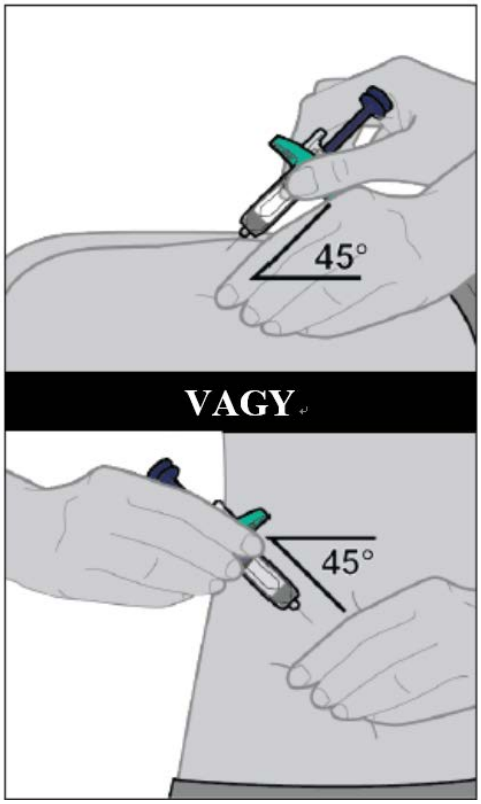


H. ábra

8. Vegye le a tűvédő tokot

a. Az előretöltött fecskendő testét az egyik kezével tartva vegye le a tűvédő tokot. Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével.

- **Ne** vegye le a tokot, amíg készen nem áll az injekció beadására
- **Ne** érintse meg a dugattyút. Ebben az esetben tűszúrásos sérülés következhet be.
- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött fecskendőre. Azonnal dobja a tokot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

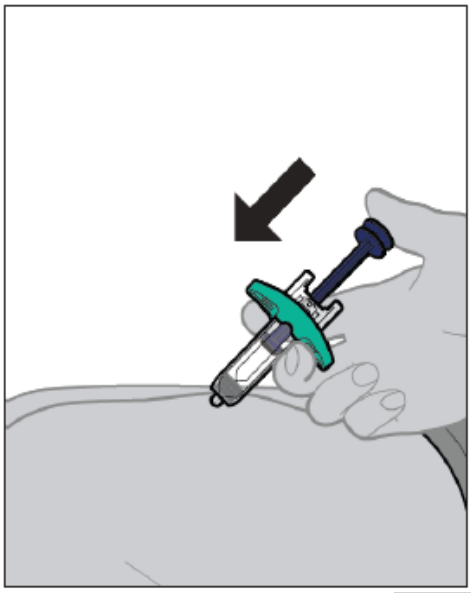


I. ábra

9. Helyezze az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyére

a. Óvatosan csípje össze a bőrredőt az injekció beadásának helyén egy kézzel.

b. Az előretöltött fecskendővel szúrja be be a tűt teljesen a testfelületi bőrredőbe 45 fokos szögben, gyors és rövid mozdulattal

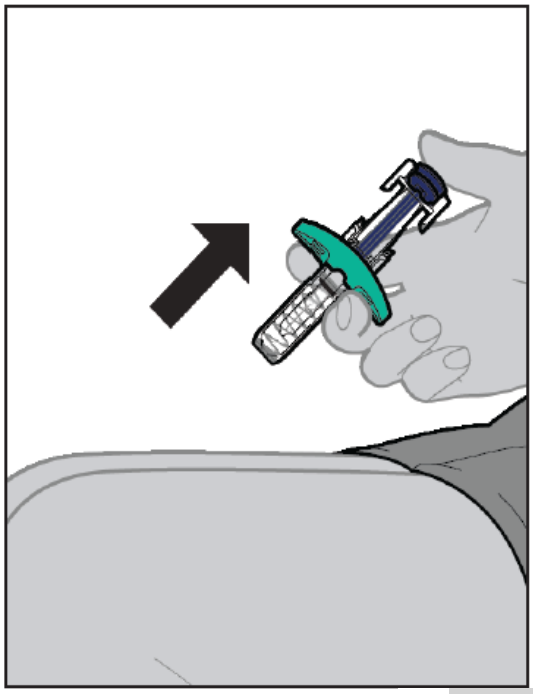


J. ábra

10. Az injekció beadása

a. A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.
b. Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, mindaddig amíg az összes folyadékot be nem fecskendezte és a fecskendő kiürült.

• Az injekció beadása után **ne** változtassa meg az előretöltött fecskendő helyzetét.



K. ábra

11. Húzza ki az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyéről, és lássa el az injekció beadási helyét.

a. Miután az előretöltött fecskendő kiürült, lassan emelje fel hüvelykujját a dugattyúról, amíg a tűt teljesen lefedi a tűvédő.
b. Lássa el az injekció beadásának helyét óvatosan, nyomjon vattacsomót vagy gézdarabot a beadási helyre, de ne dörzsölje, használjon ragtapaszt, ha szükséges. Vérzés is előfordulhat.

• **Ne** használja újra az előretöltött fecskendőt.

• **Ne** dörzsölje az injekció beadásának helyét.

L. ábra

12. Azelőretöltött fecskendő eldobása.

a. Dobja a használt előretöltött fecskendőt speciális éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba, a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerész utasításai szerint.

b. Az alkoholos törlőt és a csomagolást a háztartási hulladékba helyezheti.

- Mindig tartsa az előretöltött fecskendőt és a külön, az éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályt gyermekektől elzárva.

Betegtájékoztató:Információk a felhasználó számára

Yuflyma 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll,mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót,mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegkártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Yuflyma alkalmazása előtt és a Yuflyma-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegkártyát** a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Yuflyma injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak,mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlók.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yuflyma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Yuflyma hatóanyaga az adalimumab, amely a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) ható gyógyszer.

A Yuflyma a következő gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz)
- Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)
- Pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (artritisz pszoriatika)
- Plakkos pikkelysömör
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzéses eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzéses eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Yuflyma hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrózis faktor (TNFα) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNFα-hoz való kötődéssel a Yuflyma csökkenti a gyulladást ezen betegségekben.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére alkalmazható.Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Abban az esetben hanem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

A Yuflyma-súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is alkalmazható.

A Yuflyma lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Yuflyma-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza Önnél.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma legalább 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Yuflyma-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza

Entezitisszel társult artritisz

Az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma legalább 6 éves kortól alkalmazható az ínak tapadási helyeinek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflymá-t fog kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) a gerincoszlop gyulladással járó betegsége.

A Yuflyma felnőttkori spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) kezelésére alkalmazható. Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Artritisz pszoriatika
Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely általában pikkelysömörrel társul.

A Yuflyma a felnőttkori artritisz pszoriatika kezelésére alkalmazható. A Yuflyma lelassítja a betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást. Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflymá-t fog kapni.

Plakkos pikkelysömör

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Yuflyma alkalmazható

- a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori krónikus plakkos pszoriázis kezelésére,
- továbbá súlyos plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-től betöltött 18 éves korig gyermekeknél és serdülőknél,
- akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppurativa

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven fordított akne) egy hosszú lefolyású és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellek alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Yuflyma alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő felnőttek
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő serdülők (12-től betöltött 18 éves korig) kezelésére.

Yuflyma csökkenti a csomók és tályogok számát és enyhítheti a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Először más gyógyszerekekkel kezelhetik.Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflymá-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn- betegség az vékonybél gyulladásos betegsége. A Yuflyma alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő serdülők (6-tól betöltött 18 éves korig).

Ön először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflymá-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Yuflyma alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzéses eredetű szemgyulladás a szem bizonyos részeit érintő gyulladásos betegség. A Yuflyma alkalmazható

- Felnőttkori, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Yuflyma ezt a gyulladást csökkenti.

Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Yuflymát:

- ha allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

- Ha aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.

- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Yuflyma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

<u>Allergiás reakciók</u>

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Yuflymá-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

<u>Fertőzések</u>

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Yuflyma alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.

- A Yuflyma-kezelés során könnyebben elkaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
  - tuberkulózis
  - vírusok, gombák, paraziták vagy baktériumok okozta fertőzések
  - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

  Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen

fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Yuflyma-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Yuflyma-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Yuflyma-t.
  - Mivel a Yuflyma-val kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betege kártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
  - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Yuflyma ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen, ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Yuflyma- kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha szklerózis multiplexben, vagy egyéb, az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Yuflyma-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Yuflyma alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.

- Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
- A Yuflyma-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a gyermekek, ha lehetséges, megkapják az életkoruknak megfelelő összes ütemezett oltást.
- Ha a terhessége alatt Yuflymá-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Yuflyma-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Yuflyma-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Yuflymá-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdenék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Yuflymá-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.

  - A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
  - Amennyiben Yuflyma-t kap, a limfóma, leukémia és az egyéb daganatos betegségek kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Yuflymá-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6- merkaptopurinnal is kezeltek.
  - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Yuflymá-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
  - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Yuflymá-val kezelt betegeken.
  - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) neveznek) szenvedő, TNF- gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy a TNF- gátlóval végzett kezelés megfelelő- e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Yuflyma lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek és serdülőknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Yuflyma alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Yuflyma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nem alkalmazhatja a Yuflymá-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Yuflyma együtt alkalmazható:
- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-ket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Yuflyma-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- A Yuflyma csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nőkkel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Yuflyma-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Yuflyma-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Yuflyma alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuflyma csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Yuflyma alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A YUFLYMA nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,4 ml-es dózisonként, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha bizonytalan valamiben.

Yuflyma- t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A Yuflyma 40 mg-os kiszerelésben és 80 mg-os kiszerelésben kapható előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban. Ezért a Yuflyma nem adható olyan gyermekeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük. Ha ilyen adagra van szükség, más adalimumabot tartalmazó gyógyszereket kell alkalmazni.

Reumatoid artritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás, spondilitisz ankilopoetika spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	40 mg minden második héten	Reumatoid artritiszben a Yuflyma alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Yuflyma önállóan alkalmazható. Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Yuflyma alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritis		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 2 évesnél idősebbek, testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	40 mg minden második héten	Nem alkalmazható

Entezitisszel társult artritisz		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 6 évesnél idősebbek, testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	40 mg minden második héten	Nem alkalmazható

Plakkos pikkelysömör		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon beadva), amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Gyermekek és serdülők (4-től betöltött 18 éves korig), testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 40 mg, amelyet egy héttel később 40 mg követ. Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nem alkalmazható

Hidradenitisz szuppurativa		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-osinjekció egyetlen napon, vagy két 40 mg-os injekciók naponta két egymást követő napon beadva), majd egy 80 mg-os dózis (két 40 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később. További két héttel később később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
Serdülők (12-től betöltött 18 éves korig) testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 6 évesnél idősebbek, testsúlyuk 40 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet egy 160 mg-os kezdő adagot (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulceróza		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-osinjekció egyetlen napon,	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az

	vagy napi két 40 mg-osinjekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-osinjekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekcióegyetlen napon), majd 40 mg minden második héten, a kezdő adag után egy héttel indítva.	A Yuflyma alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Yuflyma önmagában is alkalmazható
Gyermekek és serdülők akik legalább 2 évesek, a testsúlyuk legalább 30 kg	40 mg kéthetente	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Yuflyma használata a metotrexáttal együtt javasolt.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Yuflyma injekciót a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Yuflyma injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a 7 ‘Használati utasítás’ című pontban található

Ha az előírtnál több Yuflyma-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Yuflyma-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Yuflyma-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Yuflyma adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Yuflyma alkalmazását

A döntés, hogy hagyja abba a Yuflyma alkalmazását, meg kell beszélni a kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Yuflyma alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. Mellékhatások az utolsó Yuflyma injekciótkövetően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyúl
- vérképzőszervi rendellenességre utaló jelek és tünetek, például tartós láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Yuflyma alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)

- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást is),
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzés
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót)
- szorongás
- álmatlanság
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe
- szikka szindróma (beleértve a szemszárazságot és a szájszárazságot)
- viszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (például ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása

- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- A vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- szokatlan a fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- vastagbélgyulladás és fertőzés (divertikulitisz)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- immunrenszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik
- érgyulladás (vaszkulitisz)
- remegés
- idegbántalom (neuropátia)
- szélütés
- hallászcsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződes valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzest okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (rendellenes folyadékgyülem a pleurális térben)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat es hátfájást okoz
- nyelési nehézség
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epehólyagkő
- zsírmáj
- éjszakai verítékezés
- hegképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózusz (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)

- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bél átlyukadás
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- a bőrben található erek gyulladása (kután vaszkulitisz)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés)
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- gyulladásos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lupusz-szerű szindróma
- helyi bőrduzzanat (angioödéma)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, amely gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, egy ritka rák, amely humán herpeszvírus 8-fertőzéssel függ össze. A Kaposi szarkóma leggyakrabban lila lézióként jelenik meg a bőrön.
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- Testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Yuflyma alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek köze tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony fehérvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszintek

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- magas laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Yuflymá-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben tárolandó (2C – 8C). Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában Yuflyma előretöltött injekciós toll szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) maximum 31 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Miután kivette a hűtőszekrényből a szobahőmérsékletű tároláshoz, az injekciós tollat **31 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Yuflyma?

A készítmény hatóanyaga adalimumab.
Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, glicin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Yuflyma előretöltött injekciós toll külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 40 mg-os Yuflyma oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,4 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Yuflyma előretöltött injekciós toll egy egyszer használatos, tűalapú injekciós rendszer, amely automatizált funkciókkal rendelkezik. Azinjekciós toll mindkét oldalán elhelyezett ablakon keresztül látható a Yuflyma

oldat a toll belsejében.

A Yuflyma előretöltött injekciós toll 1, 2, 4 és 6 darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kapható. Az 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagoláshoz 2 db alkoholos törlőkendőt (1 pótkendőt) mellékelünk. A 2, 4 és 6 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolás esetén mindegyik előretöltött injekciós tollhoz 1 db alkoholos törlőkendőt mellékelünk.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Yuflyma előretöltött fecskendőben és/vagyelőretöltött injekciós toll kiszerelésben elérhető.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Írország

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C. A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Puh/Tel: +36 1 231 0493

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www. Ema. Europa. Eu) található.

7. Használati utasítás

- A következő útmutató elmagyarázza, hogyan kell beadnia magának a bőr alá adandó Yuflyma injekciót az előretöltött injekciós tollal. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.

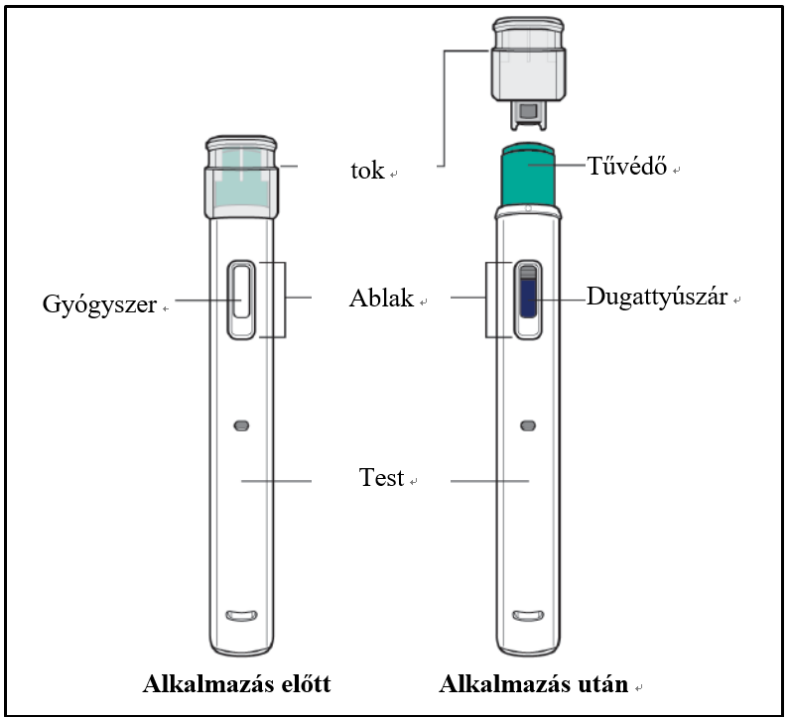
- Az öninjekciózás technikáját meg fogja Önnek tanítani kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.

- **Ne** próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy megértette, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

- A megfelelő betanítás után az injekciót beadhatja saját magának vagy beadhatja Önnek valaki más, például egy családtag vagy barát.

- Mindegyik előretöltött tollat csak egy injekcióhoz szabad használni

Yuflyma előretöltött injekciós toll



A. ábra

Azelőretöltött tollat ne használja fel, ha:

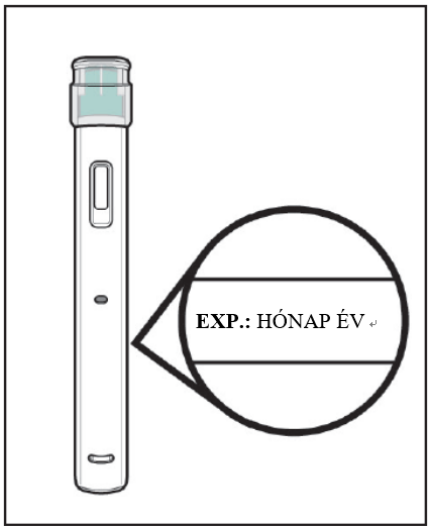
- megrepedt vagy sérült
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

Ne vegye le a tokot, amíg készen nem áll az injekció beadásáraA Yuflyma gyermekektől elzárva tartandó.

1. Készítse elő az injekció beadásához szükséges eszközöket.

a. Készítse elő a szükséges eszközöket egy tiszta, síma felületen, például az asztalon vagy a konyhapulton:
b. Vegyen ki 1 előretöltött tollat a hűtőszekrényben tárolt dobozból.
c. Bizonyosodjon meg róla, hogy Önnél vannak a következők:
- Előretöltött toll
- 1 alkoholos törlő

A doboz nem tartalmazza:
- Vattacsomó vagy géz
- Ragtapasz
- Éles tárgyak tárolására szolgáló tartály



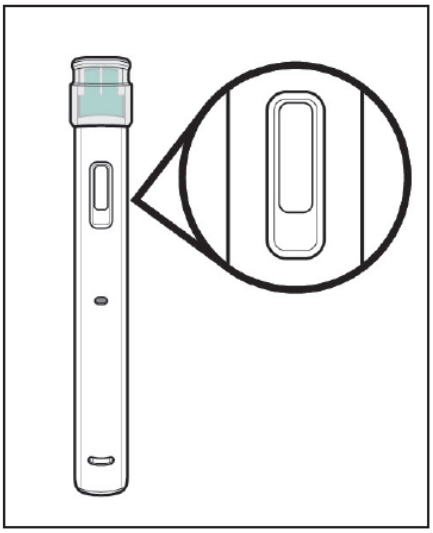
B. ábra

2. Az előretöltött injekciós toll ellenőrzése

a. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő gyógyszert (Yuflyma) és adagot kapta.
b. Nézze meg az előretöltött tollat, és ellenőrizze, hogy nincs-e megrepedve vagy megsérülve.
c. Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll címkéjén található lejárati dátumot.

.

Az előretöltött tollat **ne** használja fel, ha:
- megrepedt vagy sérült
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.



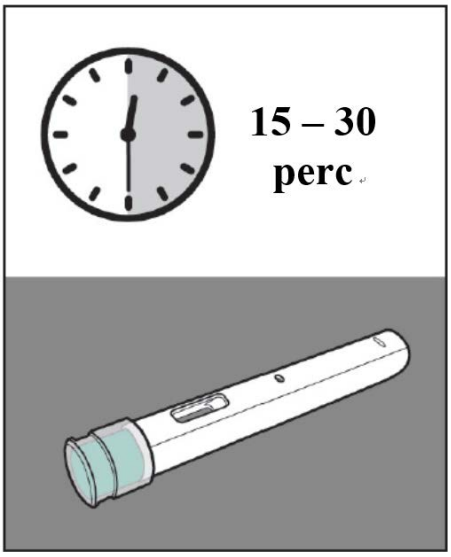
C. ábra

3. Vizsgálja meg a gyógyszert

a. Nézzen át az kijelző ablakon, és győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványbarna, részecskéktől mentes.

- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött (sárga vagy sötétbarna), zavaros vagy részecskéket tartalmaz.

- Előfordulhat, hogy légbuborékokat lát a folyadékban. Ez normális jelenség.

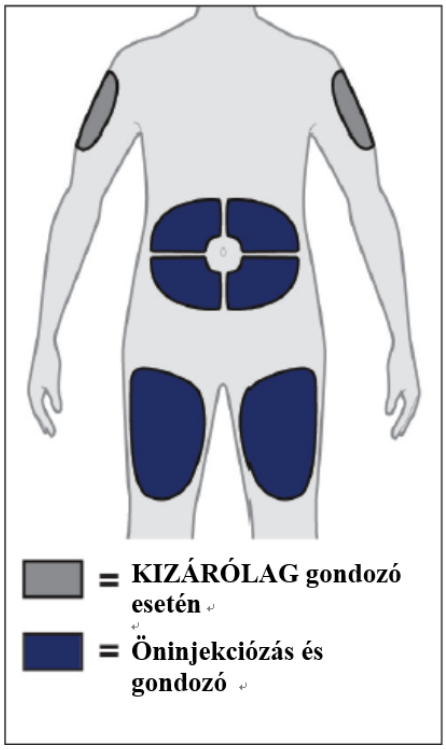


D. ábra

4. Várjon 15-30 percet

a. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten felmelegedni 15-30 percig

- **Ne** melegítse az előretöltött injekciós tollat más hőforrás alkalmazásával, például forró víz vagy mikrohullámú sütő alkalmazásával.



E. ábra

5. Válassza ki a megfelelő injekció beadási helyet

a. Beadhatja az injekciót:
- a comb elülső részébe.
- a hasába, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet.
- a felkar külső részébe (KIZÁRÓLAG akkor, ha Ön gondozó.

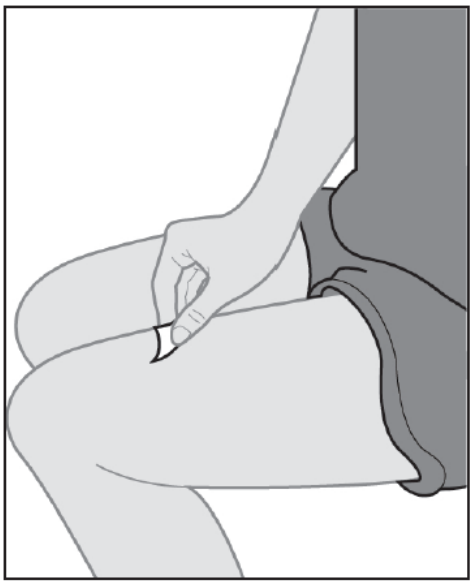
- **Ne** adja be az injekciót olyan bőrterületbe, amely kevesebb mint 5 cm-re található a köldöktől vagy bepirosodott, kemény, érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges.
- Ha pikkelysömörben szenved, ne adja be közvetlenül az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.
- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót

b. Minden alkalommal, amikor injekciót ad be, váltogassa az injekció beadásának helyét. Minden új injekció beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előzőleg használt injekció beadási helytől.

F. Ábra

6. Mosson kezet

a. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel és szárítsa meg.

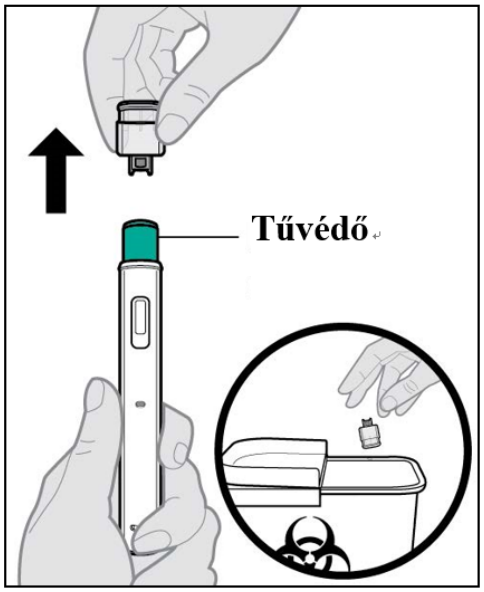


G. ábra

7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

a. Törölje le az injekció beadási helyét alkoholos törlő segítségével körkörös mozdulattal.
b. Az injekció beadása előtt hagyja a bőrt megszáradni.

• Az injekció beadása előtt **ne** fújjon rá vagy érintse meg újra az injekció beadásának helyét.

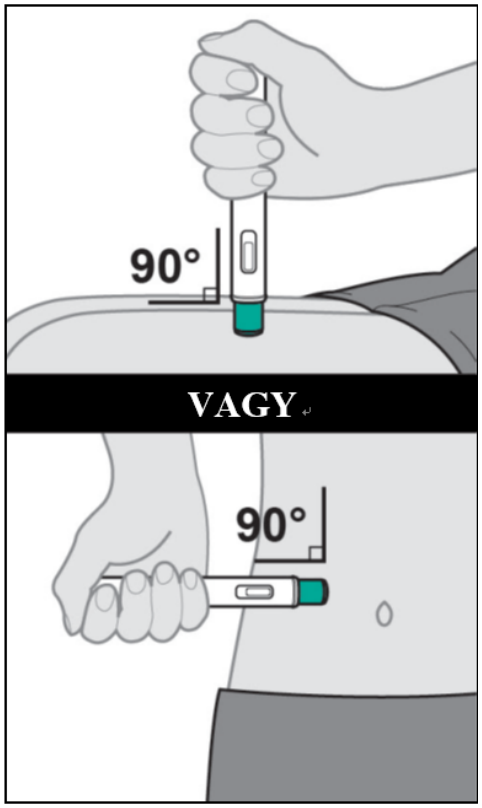


H. ábra

8. Vegye le a tűvédő tokot

a. Tartsa az egyik kezével az előretöltött injekciós tollat az injektor testénél fogva, úgy hogy a tűvédő tok még a helyén legyen. Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével.

- **Ne** vegye le a tűvédő tokot, amíg készen nem áll az injekció beadására
- **Ne** érintse meg a tűt vagy a tűvédőt. Ebben az esetben, tűszúrásos sérülés következhet be.
- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött tollra. Dobja ki a tűvédő tokot Azonnal dobja a tűvédő tokot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

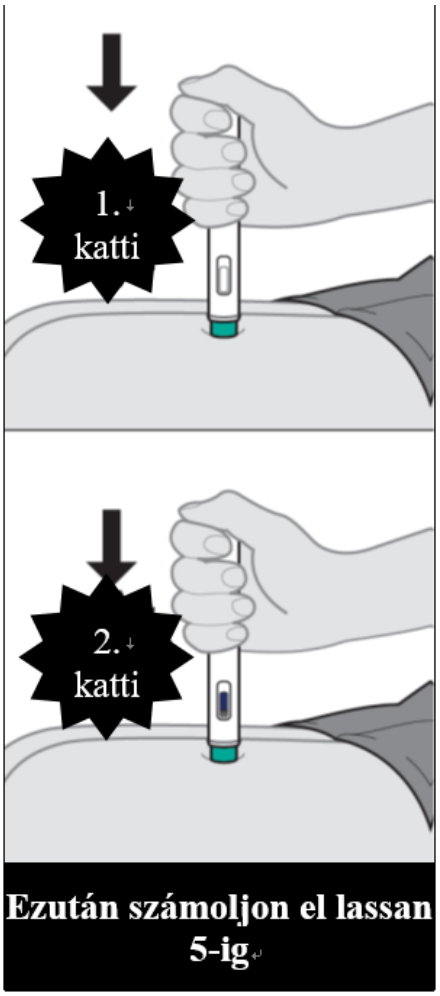


I. ábra

9. Helyezze az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyére.

a. Fogja meg az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa az kijelző ablakot.

b. A bőr összecsípése vagy megnyújtása nélkül helyezze a az előretöltött tollat az injekció beadásának helyére 90 fokos szögben.



J. ábra

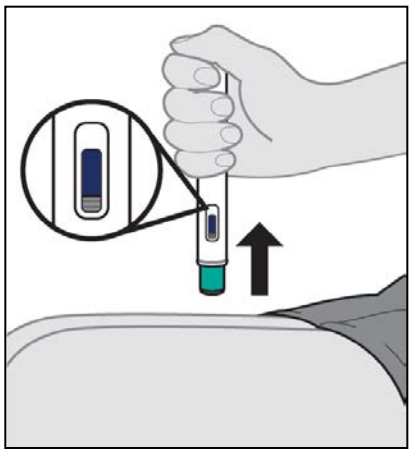
10. Az injekció beadása

a. Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőrhöz. Az injekció beadásának megkezdésekor 1. hangos „kattanás” hallatszik és a kék dugattyúrúd elkezdi feltölteni a kijelző ablakot.

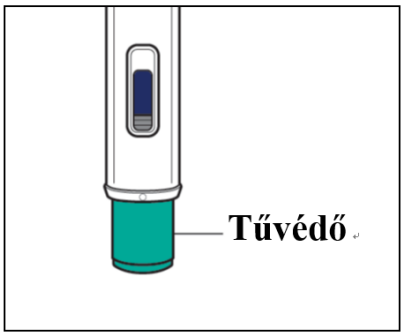
b. Tartsa az előretöltött injekciós tollat szorosan a bőrhöz nyomva, amíg meg nem hallja a 2-ik hangos „kattanást”.

c. Miután meghallja a 2. hangos „kattanást”, továbbra is nyomja határozottan a bőrhöz az előretöltött injekciós tollat , és lassan számoljon el 5-ig, hogy biztosan beadja a teljes adagot.

- **Az** injekció beadása után ne változtassa meg az előretöltött injekciós toll helyzetét.



K. ábra



L. ábra

11. Távolítsa el előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről és lássa el az injekció beadási helyét

a. Nézze meg az előretöltött tollat, és ellenőrizze, hogy szürke tetejű kék dugattyúrúd teljesen feltölti-e a kijelző ablakot.
b. Távolítsa el az előretöltött fecskendőt a bőréről.

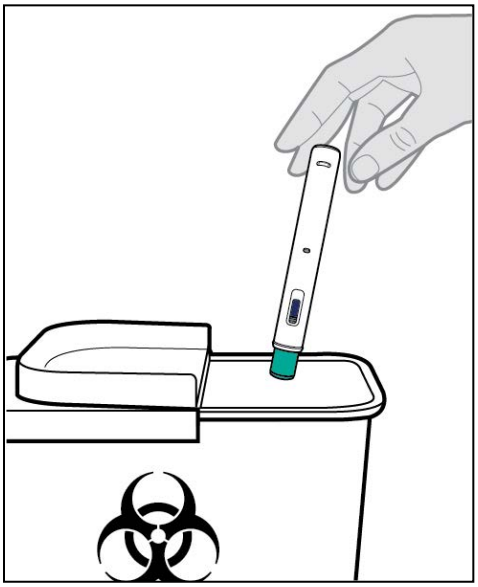
• Miután eltávolította az előretöltött tollat az injekció beadási helyéről, a tűvédő automatikusan befedi a tűt. N**e** tegye vissza a tűvédő tokot a tollra.

•Ha az ablak nem vált teljesen kék színűre, vagy ha a gyógyszer még mindig befecskendezés alatt áll, akkor nem kapott teljes adagot. Azonnal hívja fel az egészségügyi szakembert

c. Lássa el az injekció beadásának helyét óvatosan, nyomjon egy vattacsomót vagy gézdarabot a beadási helyre, ne dörzsölje, szükség esetén használjon ragtapaszt. Vérzés előfordulhat.

•**Ne** használja újraaz előretöltött tollat.

•**Ne** dörzsölje azinjekció beadásának helyét.



M. ábra

12. Azelőretöltött toll eldobása.

a. Dobja a használt előretöltött tollat az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításai szerint.

b. Az alkoholos törlőt és a csomagolást a háztartási hulladékba helyezheti.

- Mindig tartsa azelőretöltött tollatés a külön, éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályt gyermekektől elzárva.

Betegtájékoztató:Információk a felhasználó számára

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót,mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegkártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Yuflyma alkalmazása előtt és a Yuflyma-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegkártyát** a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Yuflyma injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak,mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlók.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yuflyma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Yuflyma hatóanyaga az adalimumab, amely a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) ható gyógyszer.

A Yuflyma a következő gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)
- Plakkos pikkelysömör
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzéses eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzéses eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Yuflyma hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrózis faktor (TNFα) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNFα-hoz való kötődéssel a Yuflyma csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid artritisz kezelésére alkalmazható. Ön először egyéb betegségmódosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Abban az esetben ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

A Yuflyma-t használható súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül.

A Yuflyma lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Yuflymá-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza Önnél.

Plakkos pikkelysömör

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Yuflyma alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori krónikus plakkos pszoriázis kezelésére.

Hidradenitisz szuppurativa

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven fordított akne) egy hosszú lefolyású és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellek alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő felnőttek
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő serdülők (12-től betöltött 18 éves korig) kezelésére.

Yuflyma csökkenti a csomók és tályogok számát és enyhítheti a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn- betegség vékonybél gyulladásos betegsége. A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő serdülők (6-tól betöltött 18 éves korig) kezelésére.

Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzéses eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti. A Yuflyma alkalmazható
- Felnőttkori, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem hátsó részét (szemfeneket) érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Yuflyma ezt a gyulladást csökkenti.

Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Yuflymát:

- ha allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

- Ha aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.

- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Yuflyma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

<u>Allergiás reakciók</u>

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Yuflyma-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

<u>Fertőzések</u>

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Yuflyma alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.

- A Yuflyma-kezelés során könnyebben elkaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
  - tuberkulózis
  - vírusok, gombák, paraziták vagy baktériumok okozta fertőzések
  - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

- Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Yuflyma-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Yuflyma-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Yuflyma-t.
  - Mivel a Yuflyma-val kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegkártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
  - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Yuflyma ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen, ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Yuflyma- kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha szklerózis multiplexben, vagy egyéb, az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Yuflyma-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Yuflyma alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.

    - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
    - A Yuflyma-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a gyermekek, ha lehetséges, megkapják az életkoruknak megfelelő összes ütemezett oltást.
    - Ha a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Yuflyma-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Yuflyma-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Yuflyma-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdenék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Yuflyma-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik

    - A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
    - Amennyiben Yuflyma-t kap, a limfóma, leukémia és az egyéb daganatos betegségek kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Yuflyma-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6- merkaptopurinnal is kezeltek.
    - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Yuflyma-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
    - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Yuflyma-val kezelt betegeken.
    - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) neveznek) szenvedő, TNF- gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok

kialakulását észlelték. Ha Ön COPD- ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy a TNF- gátlóval végzett kezelés megfelelő- e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Yuflyma lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek és serdülőknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Yuflyma alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Yuflyma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nem alkalmazhatja a Yuflyma-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Yuflyma együtt alkalmazható:
- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-ket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Yuflyma-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- A Yuflyma csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nőkkel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Yuflyma-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Yuflyma-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Yuflyma alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuflyma csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Yuflyma alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A YUFLYMA nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,8 ml-es dózisonként, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha bizonytalan valamiben.

Yuflymá- t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A Yuflyma 40 mg-os kiszerelésben és 80 mg-os kiszerelésben kapható előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban. Ezért a Yuflyma nem adható olyan gyermekeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük. Ha ilyen adagra van szükség, más adalimumabot tartalmazó gyógyszereket kell alkalmazni.

Reumatoid artritisz		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	40 mg minden második héten	Reumatoid artritiszben a Yuflyma alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Yuflyma önmagában alkalmazható. Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Yuflyma alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Plakkos pikkelysömör		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egy napon beadva), amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Hidradenitisz szuppurativa		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy egy 80 mg-os injekció naponta két egymást követő napon beadva), majd egy 80 mg-os dózis (egy 80 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később. További két	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

	héttel később később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	
Serdülőknek (12-től betöltött 18 éves korig) testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 6 évesnél idősebbek, testsúlyuk 40 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet egy 160 mg-os kezdő adagot (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulceróza		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon), majd 40 mg minden második héten, a kezdő adag után egy héttel indítva.	A Yuflyma alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Yuflyma önmagában is alkalmazható
Gyermekek és serdülők akik legalább 2 évesek, a testsúlyuk legalább 30 kg	40 mg kéthetente	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Yuflyma használata a metotrexáttal együtt javasolt.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Yuflyma injekciót a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Yuflyma injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a 7 'Használati utasítás' című pontban található

Ha az előírtnál több Yuflyma-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Yuflyma-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Yuflyma-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Yuflyma adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Yuflyma alkalmazását

A döntés, hogy hagyja abba a Yuflyma alkalmazását, meg kell beszélni a kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Yuflyma alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. Mellékhatások az utolsó Yuflyma injekciótkövetően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyúl
- vérképzőszervi rendellenességre utaló jelek és tünetek, például tartós láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Yuflyma alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást is),
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzés
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések

- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót)
- szorongás
- álmatlanság
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe
- szikka szindróma (beleértve a szemszárazságot és a szájszárazságot)
- viszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (például ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- A vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- szokatlan fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- vastagbélgyulladás és fertőzés (divertikulitisz)

- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- immunrendszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik
- érgyulladás (vaszkulitisz)
- remegés
- idegbántalom (neuropátia)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződes valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzest okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (rendellenes folyadékgyülem a pleurális térben)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat es hátfájást okoz
- nyelési nehézség
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epehólyagkő
- zsírmáj
- éjszakai verítékezés
- hegképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózusz (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bél átlyukadás
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- a bőrben található erek gyulladása (kután vaszkulitisz)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés)
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- gyulladásos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lupusz-szerű szindróma
- helyi bőrduzzanat (angioödéma)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, amely gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, egy ritka rák, amely humán herpeszvírus 8-fertőzéssel függ össze. A Kaposi szarkóma leggyakrabban lila lézióként jelenik meg a bőrön.
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- Testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Yuflyma alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek köze tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony fehérvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszintek

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- magas laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Yuflyma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben tárolandó (2C – 8C). Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a tűvédővel az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában Yuflyma előretöltött fecskendő a tűvédővel szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) maximum 31 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Miután kivette a hűtőszekrényből a szobahőmérsékletű tároláshoz, afecskendőt **31 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először afecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell ezt semmisíteni

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Yuflyma?

A készítmény hatóanyaga adalimumab.
Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium acetát trihidrát, glicin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Yuflyma tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

80 mg-os Yuflyma oldatos injekció tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőben 40 mg adalimumabot tartalmazó 0.8 ml steriloldat formájában kerül forgalomba.

A Yuflyma előretöltött fecskendő adalimumab oldatot tartalmazó üveg fecskendő. Az 1 előretöltött fecskendős csomag 2 alkoholos törlőkendőt tartalmaz (1 tartalék).

A Yuflyma előretöltött fecskendő egy tűvédővel ellátott üveg fecskendő, amely adalimumab oldatot tartalmaz. Az 1 előretöltött fecskendő tűvédő csomaggal 2 alkoholos törlőkendőt (1 tartalék) tartalmaz.

A Yuflymaelőretöltött fecskendőben és/vagyelőretöltött injekciós toll kiszerelésben elérhető.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7

City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Írország

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C. A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Puh/Tel: +36 1 231 0493

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

7. Használati utasítás

- A következő útmutató elmagyarázza, hogyan kell beadnia magának Yuflyma-t szubkután injekcióbanaz előretöltött fecskendő használatával.. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.

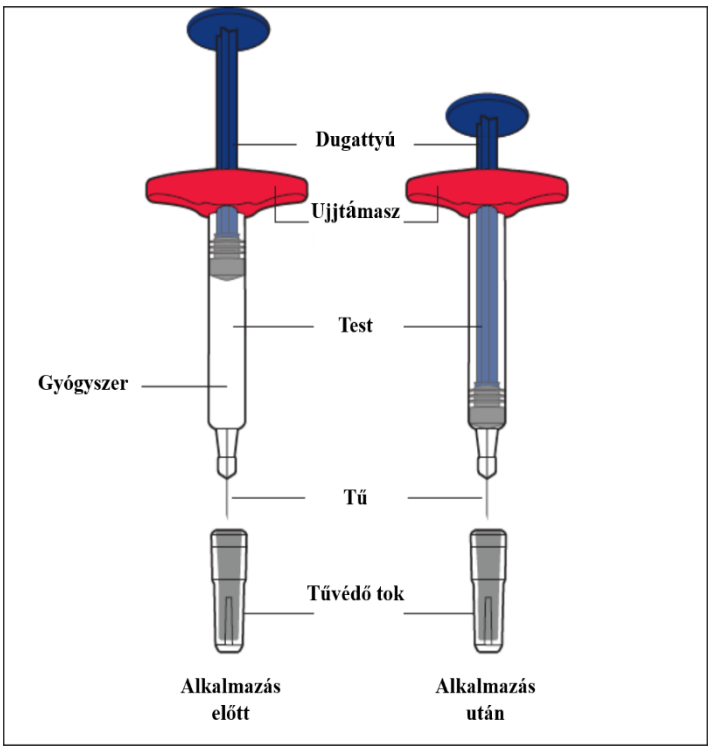
- Az öninjekciózás technikáját meg fogja Önnek tanítani kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.

- **Ne** próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy megértette, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

- A megfelelő betanítás után az injekciót beadhatja saját magának vagy beadhatja Önnek valaki más, például egy családtag vagy barát.

- Mindegyik előretöltött fecskendőt csak egy injekcióhoz szabad használni

Yuflyma előretöltött injekciós fecskendő



A. ábra

Az előretöltött fecskendőt ne használja újra, ha:

- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Yuflyma gyermekektől elzárva tartandó.

1. Készítse elő az injekció beadásához szükséges eszközöket.

a. Készítse elő a szükséges eszközöket egy tiszta, síma felületen, például az asztalon vagy a konyhapulton:

b. Vegyen ki 1 előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényben tárolt dobozból.

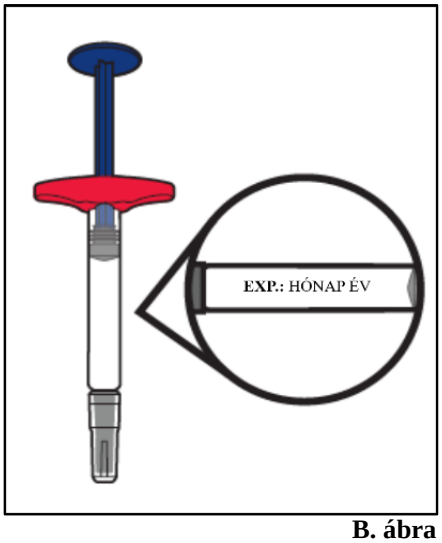
- Az előretöltött fecskendő testét fogja meg, amikor kiveszi a dobozból**. Ne** érintse meg a dugattyút.

c. Bizonyosodjon meg róla, hogy Önnél vannak a következők:

- Előretöltött fecskendő
- Alkoholos törlő

A doboz nem tartalmazza:

- Vattacsomó vagy géz
- Ragtapasz
- Éles tárgyak tárolására szolgáló tartály



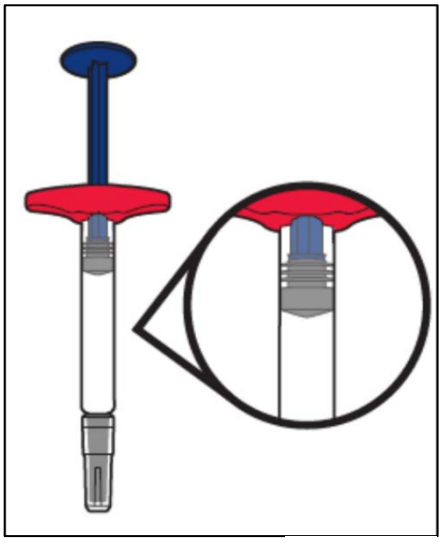
B. ábra

2. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt

a. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő gyógyszert (Yuflyma) és adagot kapta.
b. Nézze meg az előretöltött fecskendőt, és ellenőrizze, hogy nincs-e megrepedve vagy megsérülve.
c. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén található lejárati dátumot .

Az előretöltött fecskendőt **ne** használja újra, ha:

- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

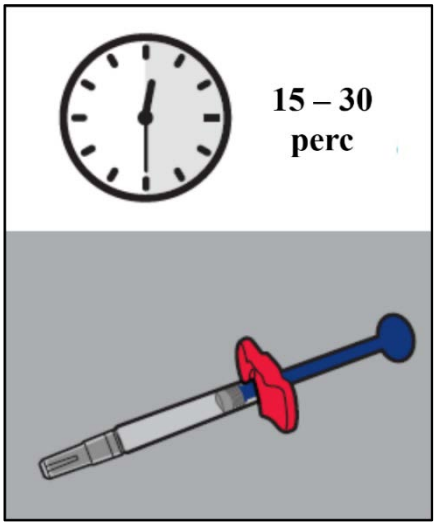


C. ábra

3. Vizsgálja meg a gyógyszert

a. Ellenőrizze a gyógyszert, bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványbarna, részecskéktől mentes.

- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött (sárga vagy sötétbarna), zavaros vagy részecskéket tartalmaz.
- Előfordulhat, hogy légbuborékokat lát a folyadékban. Ez normális jelenség.

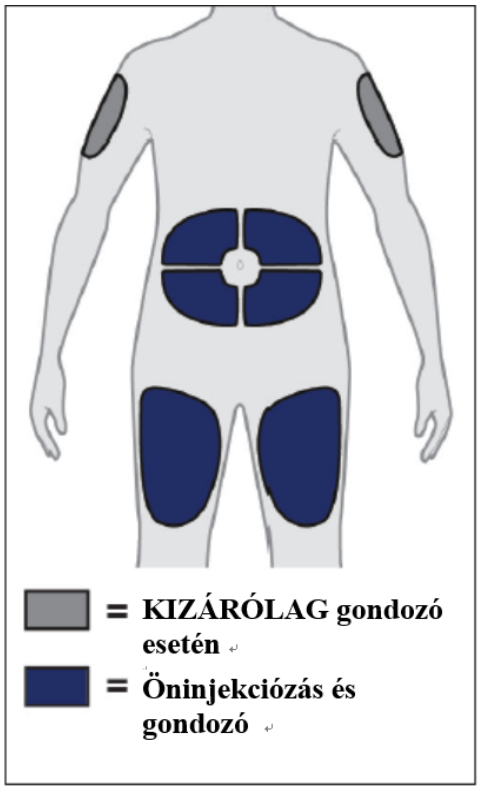


D. ábra

4. Várjon 15-30 percet

a. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten felmelegedni 15-–30 percig.

- **Ne** melegítse az előretöltött fecskendőt más hőforrás alkalmazásával, például forró víz vagy mikrohullámú sütő.



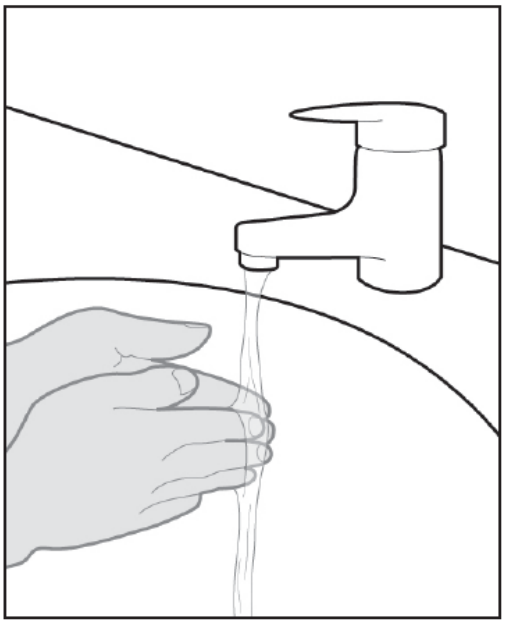
E ábra

5. Válassza ki a megfelelő injekció beadási helyet

a. Beadhatja az injekciót:
- a comb elülső részébe.
- a hasába, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet.
- a felkar külső részébe (KIZÁRÓLAG akkor, ha Ön gondozó).

- **Ne** adja be az injekciót olyan bőrterületbe, amely kevesebb mint 5 cm-re található a köldöktől vagy bepirosodott, kemény, érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges.
- Ha pikkelysömörben szenved, **ne** adja be közvetlenül az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.
- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót

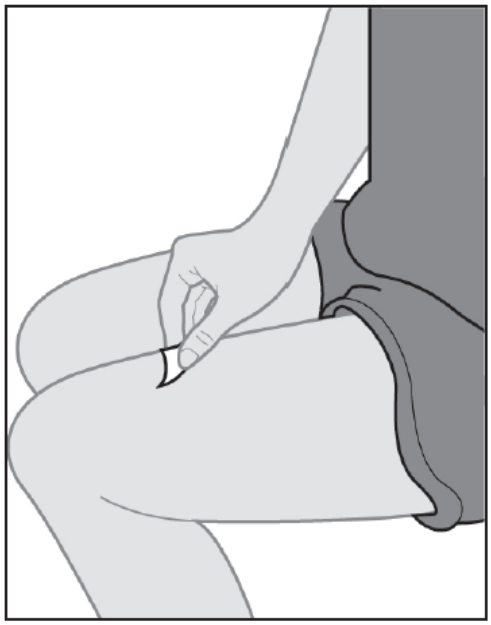
b. Minden alkalommal, amikor injekciót ad be, váltogassa az injekció beadásának helyét. Mindegyik új injekció beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előzőleg beadott injekció beadási helyétől.



F. ábra

6. Mosson kezet

b. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel, és szárítsa meg.

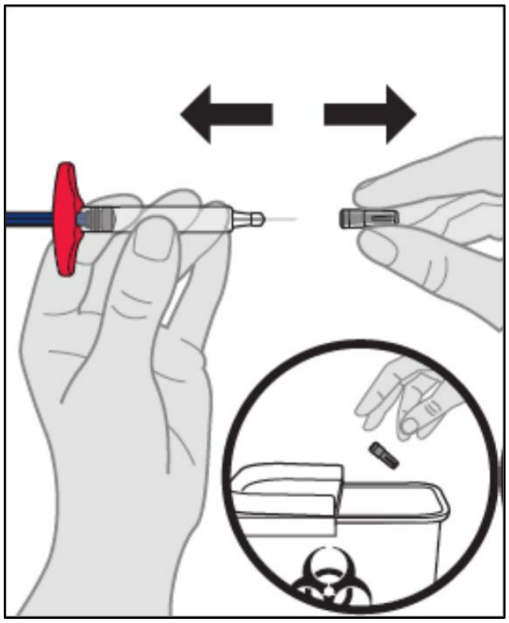


G. ábra

7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

a. Törölje le a az injekció beadási helyét alkoholos törlővel körkörös mozdulattal.
b. Az injekció beadása előtt hagyja a bőrt megszáradni.

• Az injekció beadása előtt **ne** fújjon rá vagy érintse meg újra azinjekció beadásának helyét.

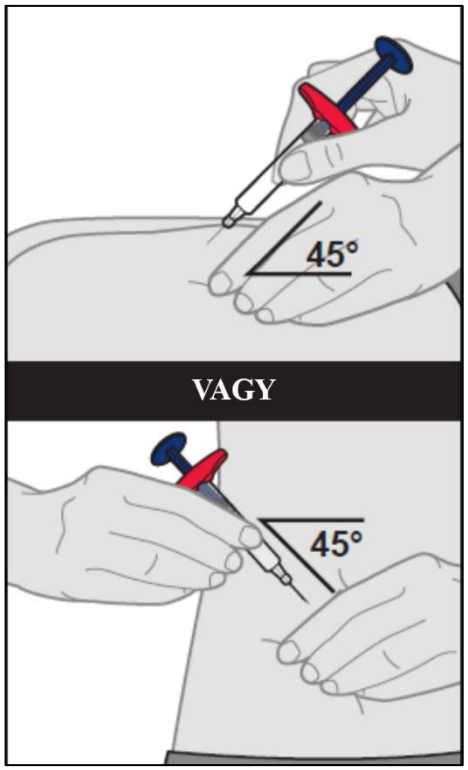


H. ábra

8. Vegye le a tűvédő tokot

a. Vegye le a tűvédő tokot miközben az előretöltött fecskendő testét az egyik kezével tartja. Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével.

- **Ne** vegye le a tokot, amíg készen nem áll az injekció beadására
- **Ne** érintse meg a dugattyút. Ebben az esetben tűszúrásos sérülés következhet be.
- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött fecskendőre. Azonnal dobja a tokot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

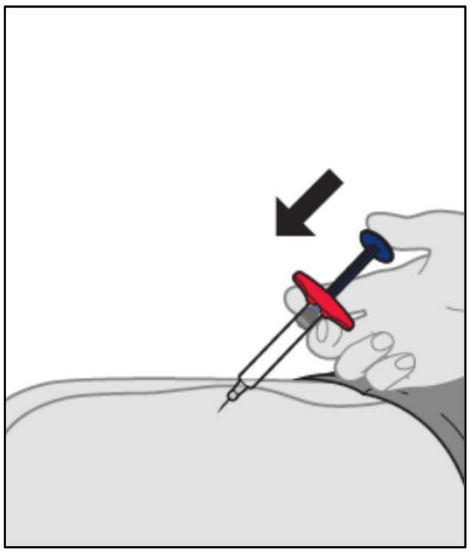


I. ábra

9. Helyezze az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyére

a. Óvatosan csípje össze a bőrredőt az injekció beadásának helyén egy kézzel.

b. Az előretöltött fecskendőt a a fecskendő testénél fogva, szúrja be a tűt teljesen a bőrredőbe 45 fokos szögben, gyors és rövid mozdulattal.

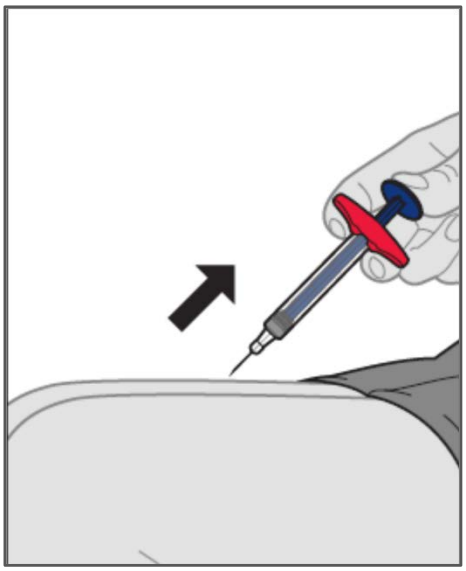


J. ábra

10. Az injekció beadása

a. A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.
b. Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, mindaddig amíg az összes folyadékot befecskendezi, és a fecskendő kiürül.

• Az injekció beadása után **ne** változtassa meg az előretöltött fecskendő helyzetét.

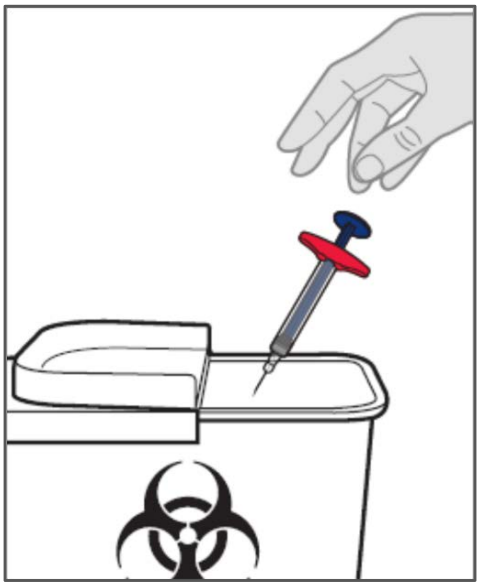


K. ábra

11. Huzza ki az előretöltött fecskendőt az injekció beadásának helyéről és lássa el az injekció beadásának helyét

c. Miután az előretöltött fecskendő kiürült, távolítsa el az előretöltött fecskendőt a bőréből, ügyelve arra, hogy ugyanolyan szögben húzza ki, mint amilyen szögben beleszúrta.
d. Lássa el az injekció beadásának helyét óvatosan, nyomjon egy vattacsomót vagy gézdarabot a beadási helyre, ne dörzsölje, ha szükséges, használjon ragtapaszt. Csekély vérzés előfordulhat.

• **Ne** használja újra azelőretöltött fecskendőt.
• **Ne** érintse meg vagy tegye vissza a tűre a tűvédő tokot.
• **Ne** dörzsölje az injekció beadásának helyét.



L. Ábra

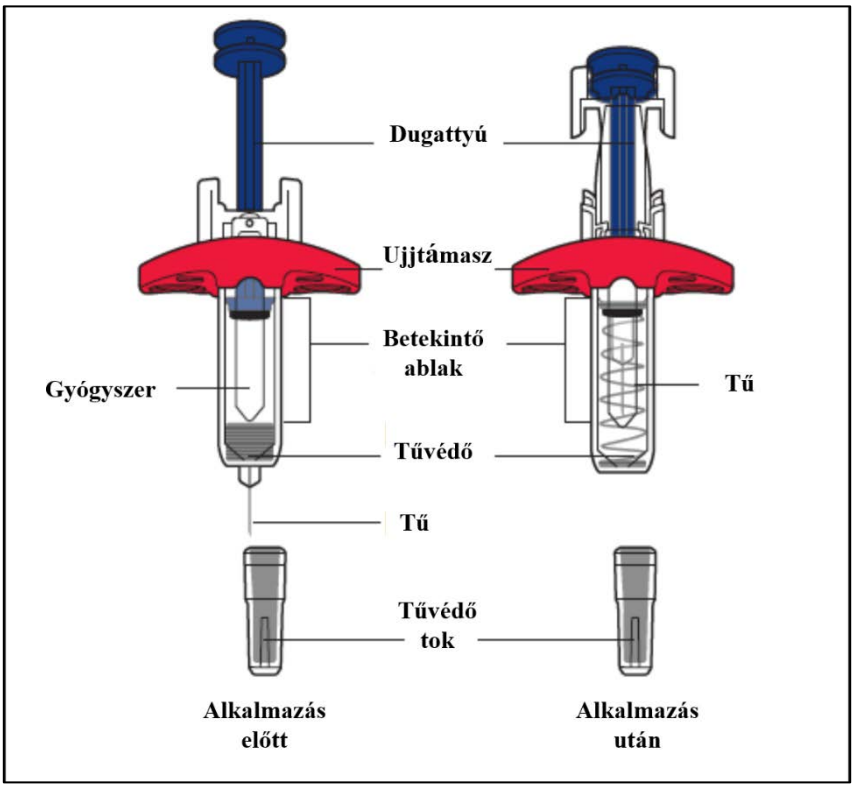
12. Az előretöltött fecskendő eldobása.

- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött fecskendőre.

  a. Dobja a használt előretöltött fecskendőt az éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályba a kezelőorvosa gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint.
  b. Az alkoholos törlőt és a csomagolást a háztartási hulladékba helyezheti.

- Az előretöltött fecskendőt és a külön, éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályt a gyermekek elől elzárva kell tartani.

Yuflyma előretöltött injekciós fecskendő tűvédővel



A. ábra

Azelőretöltött fecskendőt ne használja fel, ha:

- megrepedt vagy sérült
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Yuflyma gyermekektől elzárva tartandó.

1. Készítse elő az injekció beadásához szükséges eszközöket.

a. Készítse elő a szükséges eszközöket egy tiszta, síma felületen, például az asztalon vagy a konyhapulton:

b. Vegyen ki 1 előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényben tárolt dobozból.

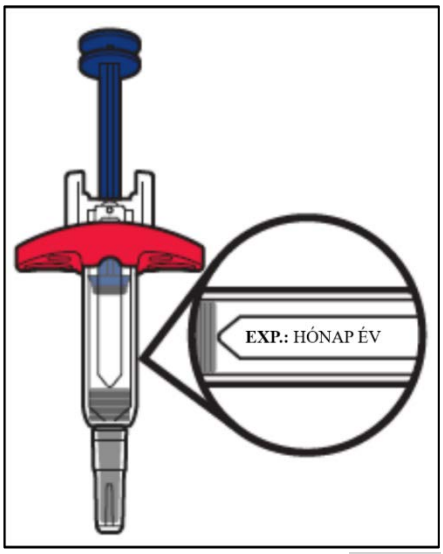
- Az előretöltött fecskendő testét fogja meg, amikor kiveszi a dobozból. **Ne** érintse meg a dugattyút.

c. Bizonyosodjon meg róla, hogy Önnél vannak a következők:

- Előretöltött fecskendő
- Alkoholos törlő

A doboz nem tartalmazza:

- Vattacsomó vagy géz
- Ragtapasz
- Éles tárgyak tárolására szolgáló tartály



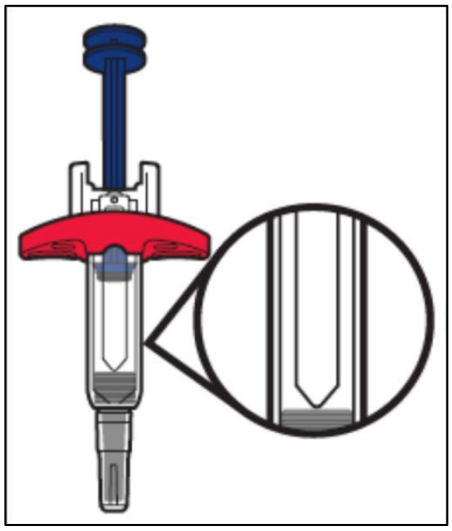
B. ábra

2. Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt

a. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő gyógyszert (Yuflyma) és adagot kapta.
b. Nézze meg az előretöltött fecskendőt, és ellenőrizze, hogy nincs-e megrepedve vagy megsérülve.
c. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén található lejárati dátumot.
.

Azelőretöltött fecskendőt **ne** használja újra, ha:

- megrepedt vagy sérült
- a lejárati dátum lejárt.
- kemény felületre ejtette.



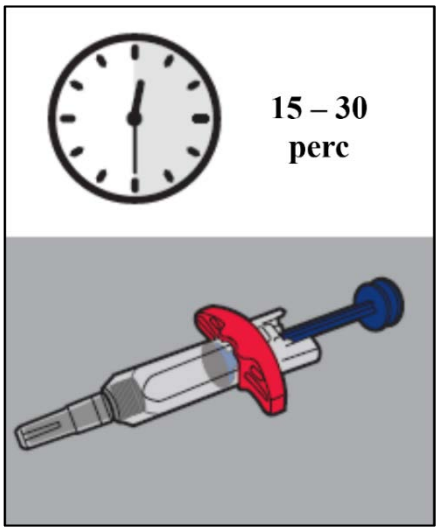
C. ábra

3. Vizsgálja meg a gyógyszert

a. Ellenőrizze a gyógyszert, bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványbarna, részecskéktől mentes.

- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött (sárga vagy sötétbarna), zavaros vagy részecskéket tartalmaz.

- Előfordulhat, hogy légbuborékokat lát a folyadékban. Ez normális jelenség.

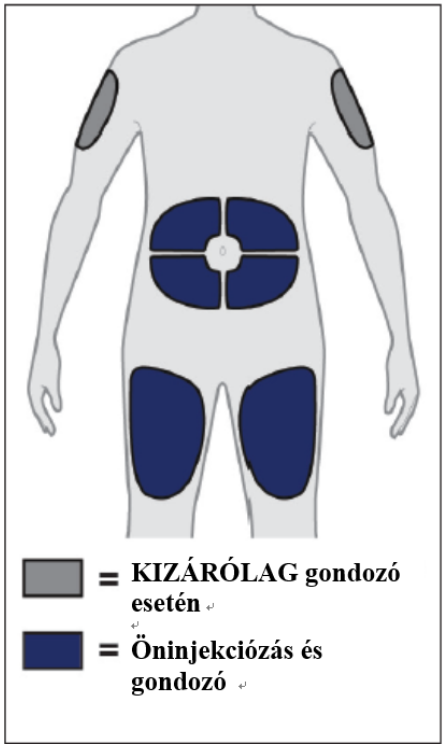


D. ábra

4. Várjon 15-30 percet

a. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten felmelegedni 15–30 percig.

- **Ne** melegítse az előretöltött fecskendőt más hőforrások alkalmazásával például forró víz vagy mikrohullámú sütő.



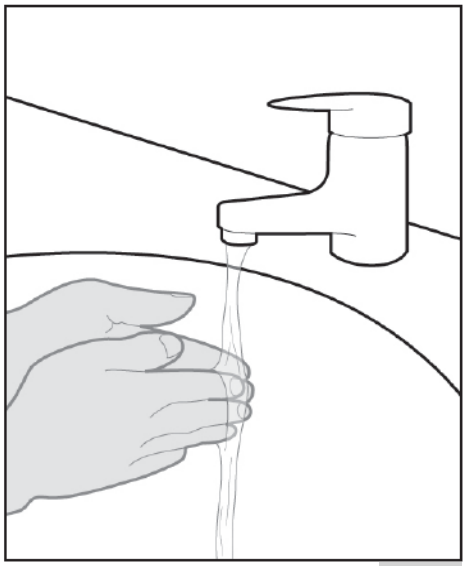
E ábra

5. Válassza ki a megfelelő injekció beadási helyet

a. Beadhatja az injekciót:
- a comb elülső részébe.
- a hasába, kivéve a köldököt.
- a felkar külső részébe (KIZÁRÓLAG akkor, ha Ön gondozó).

- **Ne** adja be az injekciót olyan bőrterületbe amely kevesebb mint 5 cm-re található a köldöktől, vagy bepirosodott, kemény, érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges.
- Ha pikkelysömörben szenved, **ne** adja be közvetlenül az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.
- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót

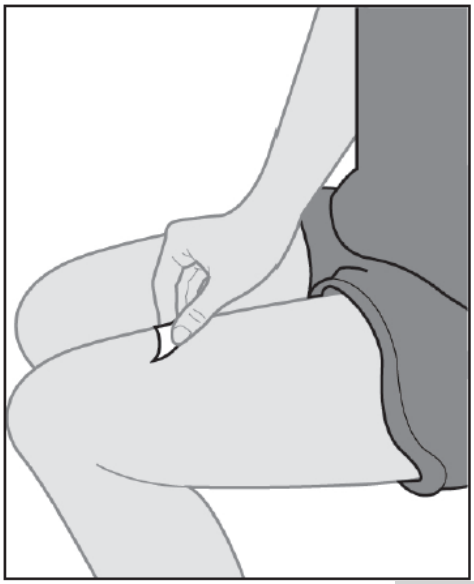
b. Minden alkalommal, amikor injekciót ad be, váltogassa az injekció beadásának helyét. Minden új injekció beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előzőleg beadott injekció beadási helyétől.



F. ábra

6. Mosson kezet

a. Alaposan mossa meg a kezét szappanal és vízzel és szárítsa meg.

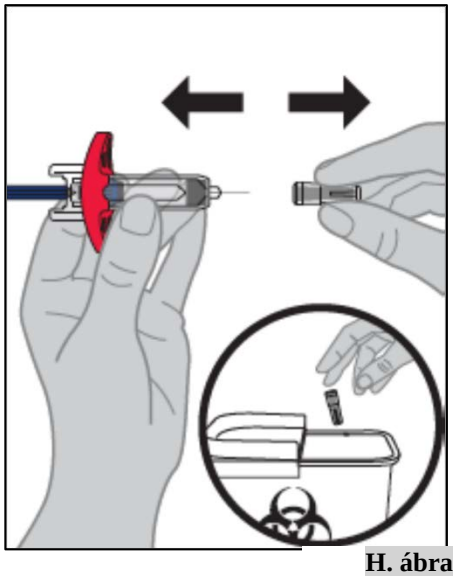


G ábra

7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

a. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét alkoholos törlő segítségével körkörös mozdulattal.
b. Az injekció beadása előtt hagyja a bőrt megszáradni.

• Az injekció beadása előtt ne fújjon rá vagy érintse meg újra az injekció beadásának helyét.

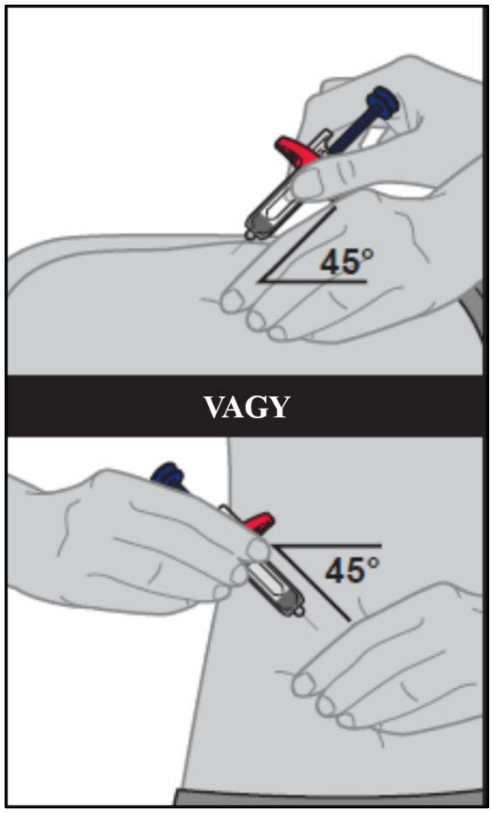


H. ábra

8. Vegye le a tűvédő tokot

a. Az előretöltött fecskendő testét az egyik kezével tartva vegye le a tűvédő tokot. Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével.

- **Ne** vegye le a tokot, amíg készen nem áll az injekció beadására
- **Ne** érintse meg a dugattyút. Ebben az esetben tűszúrásos sérülés következhet be.
- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött fecskendőre. Azonnal dobja a tokot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

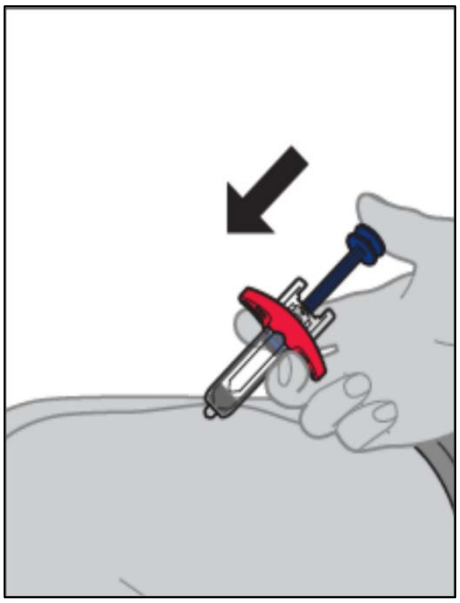


I. ábra

9. Helyezze az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyére

a. Óvatosan csípje össze a bőrredőt az injekció beadásának helyén egy kézzel.

b. Az előretöltött fecskendővel szúrja be be a tűt teljesen a testfelületi bőrredőbe 45 fokos szögben, gyors és rövid mozdulattal

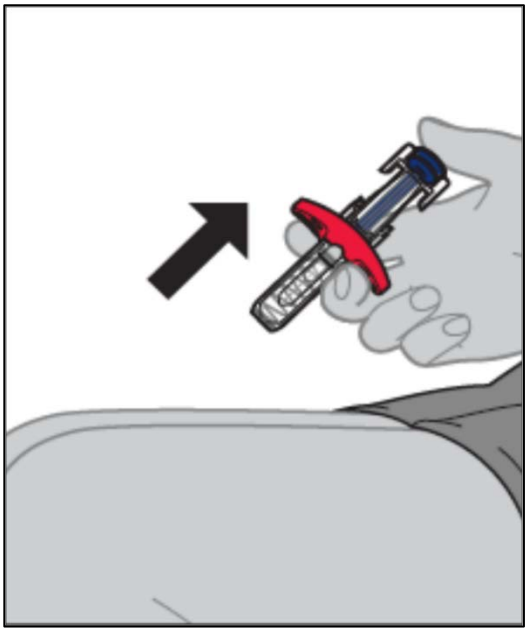


J. ábra

10. Az injekció beadása

a. A tű beszúrása után engedje el az összecsípett bőrt.
b. Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, mindaddig amíg az összes folyadékot be nem fecskendezte és a fecskendő kiürült.

• Az injekció beadása után **ne** változtassa meg az előretöltött fecskendő helyzetét.



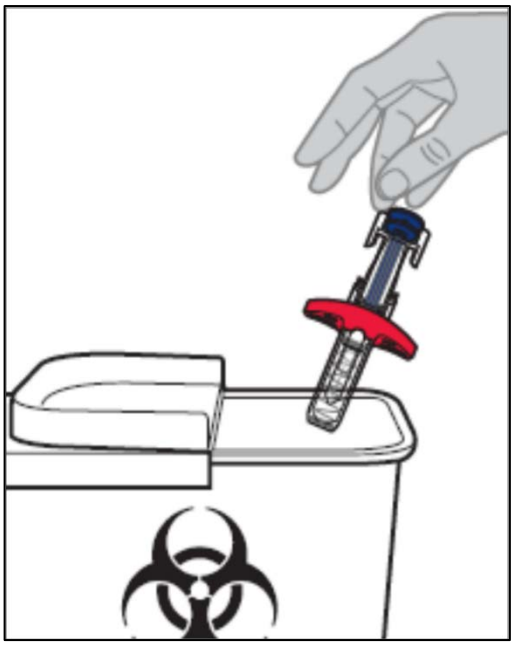
K. ábra

11. Húzza ki az előretöltött fecskendőt az injekció beadási helyéről, és lássa el az injekció beadási helyét.

a. Miután az előretöltött fecskendő kiürült, lassan emelje fel hüvelykujját a dugattyúról, amíg a tűt teljesen lefedi a tűvédő.

b. Lássa el az injekció beadásának helyét óvatosan, nyomjon vattacsomót vagy gézdarabot a beadási helyre, de ne dörzsölje, használjon ragtapaszt, ha szükséges. Vérzés is előfordulhat.

- **Ne** használja újra az előretöltött fecskendőt.
- **Ne** dörzsölje az injekció beadásának helyét.



L. ábra

12. Azelőretöltött fecskendő eldobása.

a. Dobja a használt előretöltött fecskendőt speciális éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba, a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerész utasításai szerint.

b. Az alkoholos törlőt és a csomagolást a háztartási hulladékba helyezheti.

- Mindig tartsa az előretöltött fecskendőt és a külön, az éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályt gyermekektől elzárva.

Betegtájékoztató:Információk a felhasználó számára

Yuflyma 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll,mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót,mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegkártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Yuflyma alkalmazása előtt és a Yuflyma-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegkártyát** a kezelés ideje alatt és az Ön (vagy a gyermeke) utolsó Yuflyma injekciójától számított 4 hónapon keresztül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak,mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlók.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yuflyma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuflyma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Yuflyma hatóanyaga az adalimumab, amely a szervezet immunrendszerére (védekező rendszerére) ható gyógyszer.

A Yuflyma a következő gyulladásos betegségek kezelésére szolgál:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)
- Plakkos pikkelysömör
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzéses eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzéses eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Yuflyma hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek a szervezetben.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrózis faktor (TNFα) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNFα-hoz való kötődéssel a Yuflyma csökkenti a gyulladást ezen betegségekben.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Yuflyma közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére alkalmazható.Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Abban az esetben hanem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

A Yuflyma-súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is alkalmazható.

A Yuflyma lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Yuflyma-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza Önnél.

Plakkos pikkelysömör

A plakkos pszoriázis egy gyulladásos bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kérges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Yuflyma alkalmazható a közepesen súlyos vagy súlyos felnőttkori krónikus plakkos pszoriázis kezelésére.

Hidradenitisz szuppurativa

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven fordított akne) egy hosszú lefolyású és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellek alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő felnőttek
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppurativában szenvedő serdülők (12-től betöltött 18 éves korig) kezelésére.

Yuflyma csökkenti a csomók és tályogok számát és enyhítheti a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Először más gyógyszerekekkel kezelhetik.Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflymá-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn- betegség az vékonybél gyulladásos betegsége. A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő serdülők (6-tól betöltött 18 éves korig).

Ön először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflymá-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Yuflyma alkalmazható
- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Yuflyma-t fog kapni.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzéses eredetű szemgyulladás a szem bizonyos részeit érintő gyulladásos betegség. A Yuflyma alkalmazható
- Felnőttkori, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzéses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Yuflyma ezt a gyulladást csökkenti.

Először más gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Yuflyma-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Yuflyma alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Yuflymát:

- ha allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;

- Ha aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.

- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Yuflyma alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

<u>Allergiás reakciók</u>

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, ziháló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Yuflymá-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

<u>Fertőzések</u>

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Yuflyma alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.

- A Yuflyma-kezelés során könnyebben elkaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
  - tuberkulózis
  - vírusok, gombák, paraziták vagy baktériumok okozta fertőzések
  - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

  Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.

- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Yuflyma-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Yuflyma-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Yuflyma-t.
  - Mivel a Yuflyma-val kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa a Yuflyma-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegkártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
  - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
  - Ha a tuberkulózis tünetei (például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
  - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Yuflyma ismét aktiválhatja a vírust.
  - Egyes ritka esetekben – különösen, ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll tájékoztassa orvosát, hogy Yuflyma- kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha szklerózis multiplexben, vagy egyéb, az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Yuflyma-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Yuflyma alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.

    - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
    - A Yuflyma-kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a gyermekek, ha lehetséges, megkapják az életkoruknak megfelelő összes ütemezett oltást.
    - Ha a terhessége alatt Yuflymá-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Yuflyma-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Yuflyma-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Yuflymá-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdenék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Yuflymá-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.

    - A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
    - Amennyiben Yuflyma-t kap, a limfóma, leukémia és az egyéb daganatos betegségek kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Yuflymá-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6- merkaptopurinnal is kezeltek.
    - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Yuflymá-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
    - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Yuflymá-val kezelt betegeken.
    - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa orvosát.

- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) neveznek) szenvedő, TNF- gátlóval kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok

kialakulását észlelték. Ha Ön COPD- ba n szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy a TNF- gátlóval végzett kezelés megfelelő- e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Yuflyma lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű kiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek és serdülőknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Yuflyma alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Yuflyma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nem alkalmazhatja a Yuflymá-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Yuflyma együtt alkalmazható:
- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-ket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Yuflyma-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- A Yuflyma csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nőkkel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Yuflyma-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Yuflyma-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Yuflyma alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Yuflyma-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuflyma csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Yuflyma alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A YUFLYMA nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz 0,8 ml-es dózisonként, azaz lényegében „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Yuflyma-t

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, ha bizonytalan valamiben.

Yuflyma- t a bőr alá (szubkután) kell beadni. A Yuflyma 40 mg-os kiszerelésben és 80 mg-os kiszerelésben kapható előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban. Ezért a Yuflyma nem adható olyan gyermekeknek, akiknek 40 mg-nál kevesebb teljes dózisra van szükségük. Ha ilyen adagra van szükség, más adalimumabot tartalmazó gyógyszereket kell alkalmazni.

Reumatoid artritisz		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	40 mg minden második héte	Reumatoid artritiszben a Yuflyma alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Yuflyma önállóan alkalmazható. Ha Önnek reumatoid artritisze van és a Yuflyma alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Plakkos pikkelysömör		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egy napon beadva), amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Hidradenitisz szuppurativa		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy egy 80 mg-os injekció naponta két egymást követő napon beadva),	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

	majd egy 80 mg-os dózis (egy 80 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később. További két héttel később később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	
Serdülők (12-től betöltött 18 éves korig) testsúlyuk 30 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Gyermekek, serdülők és felnőttek akik 6 évesnél idősebbek, testsúlyuk 40 kg vagy annál nagyobb	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egy napon beadva), két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet egy 160 mg-os kezdő adagot (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Kolitisz ulceróza		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), amelyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

	40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Yuflyma alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzéses eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Életkor vagy testtömeg	**Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?**	**Megjegyzések**
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció egyetlen napon), majd 40 mg minden második héten, a kezdő adag után egy héttel indítva.	A Yuflyma alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Yuflyma önmagában is alkalmazható
Gyermekek és serdülők akik legalább 2 évesek, a testsúlyuk legalább 30 kg	40 mg kéthetente	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Yuflyma használata a metotrexáttal együtt javasolt.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Yuflyma injekciót a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Yuflyma injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a 7 'Használati utasítás' című pontban található

Ha az előírtnál több Yuflyma-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Yuflyma-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Yuflyma-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Yuflyma adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Yuflyma alkalmazását

A döntés, hogy hagyja abba a Yuflyma alkalmazását, meg kell beszélni a kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Yuflyma alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. Mellékhatások az utolsó Yuflyma injekciótkövetően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, gyengeség, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyúl
- vérképzőszervi rendellenességre utaló jelek és tünetek, például tartós láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Yuflyma alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- izomfájdalom.

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)

- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást is),
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzés
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót)
- szorongás
- álmatlanság
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés (vertigo)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe
- szikka szindróma (beleértve a szemszárazságot és a szájszárazságot)
- viszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (például ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- A vérlemezkék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- szokatlan a fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- vastagbélgyulladás és fertőzés (divertikulitisz)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- immunrenszeri zavarok, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik
- érgyulladás (vaszkulitisz)
- remegés
- idegbántalom (neuropátia)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződes valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzest okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (rendellenes folyadékgyülem a pleurális térben)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat es hátfájást okoz
- nyelési nehézség
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epehólyagkő
- zsírmáj
- éjszakai verítékezés
- hegképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózusz (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bél átlyukadás
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása

- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- a bőrben található erek gyulladása (kután vaszkulitisz)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés)
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- gyulladásos bőrkiütés (eritéma multiforme)
- lupusz-szerű szindróma
- helyi bőrduzzanat (angioödéma)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, amely gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, egy ritka rák, amely humán herpeszvírus 8-fertőzéssel függ össze. A Kaposi szarkóma leggyakrabban lila lézióként jelenik meg a bőrön.
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- Testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Yuflyma alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek köze tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony fehérvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszintek

Gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkeszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- magas laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- emelkedett bilirubinszint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Yuflymá-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben tárolandó (2C – 8C). Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában Yuflyma előretöltött injekciós toll szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) maximum 31 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Miután kivette a hűtőszekrényből a szobahőmérsékletű tároláshoz, az injekciós tollat **31 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Yuflyma?

A készítmény hatóanyaga adalimumab.
Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, glicin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Yuflyma előretöltött injekciós toll külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 80 mg-os Yuflyma oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 80 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Yuflyma előretöltött injekciós toll egy egyszer használatos, tűalapú injekciós rendszer, amely automatizált funkciókkal rendelkezik. Azinjekciós toll mindkét oldalán elhelyezett ablakon keresztül látható a Yuflyma oldat a toll belsejében.

A Yuflyma előretöltött injekciós toll a következőket tartalmazó csomagolásban kapható:
- 1 előretöltött injekciós toll, 2 alkoholos törlőkendővel (1 tartalék)
- 3 előretöltött toll, 4 alkoholos törlőkendővel (1 tartalék)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Yuflyma előretöltött fecskendőben és/vagyelőretöltött injekciós toll kiszerelésben elérhető.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Írország

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Németország

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH

Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C. A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Puh/Tel: +36 1 231 0493

Sverige
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www. Ema. Europa. Eu) található.

7. Használati utasítás

- A következő útmutató elmagyarázza, hogyan kell beadnia magának a bőr alá adandó Yuflyma injekciót az előretöltött injekciós tollal. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.

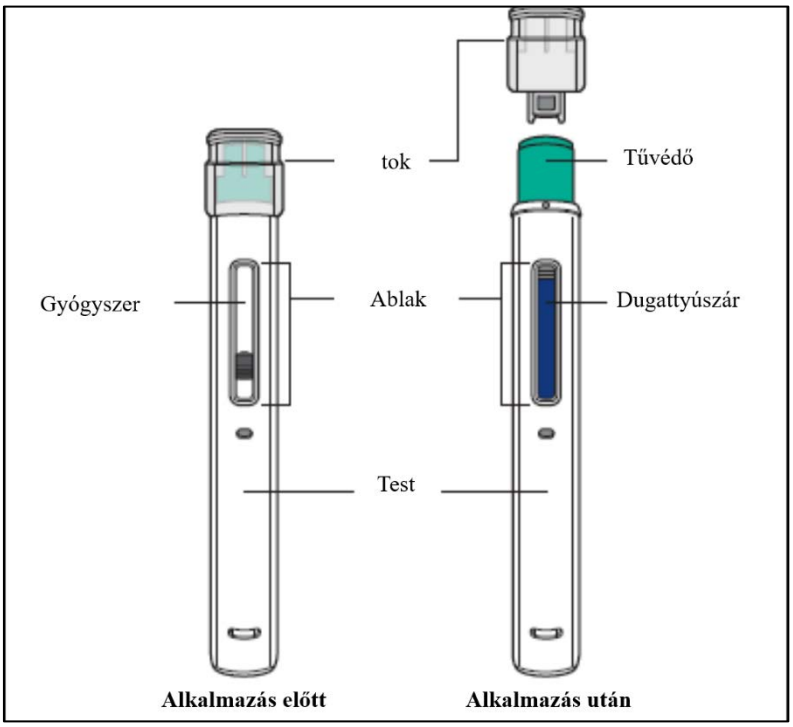
- Az öninjekciózás technikáját meg fogja Önnek tanítani kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész.

- **Ne** próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg nem biztos abban, hogy megértette, hogyan kell előkészíteni és beadni az injekciót.

- A megfelelő betanítás után az injekciót beadhatja saját magának vagy beadhatja Önnek valaki más, például egy családtag vagy barát.

- Mindegyik előretöltött tollat csak egy injekcióhoz szabad használni

Yuflyma előretöltött injekciós toll



A. ábra

Azelőretöltött tollat ne használja fel, ha:

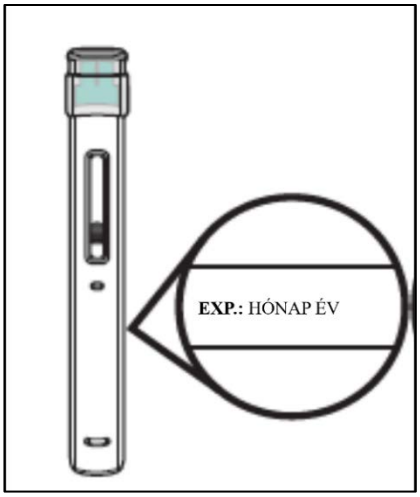
- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.

Ne vegye le a tokot, amíg készen nem áll az injekció beadásáraA Yuflyma gyermekektől elzárva tartandó.

1. **Készítse elő az injekció beadásához szükséges eszközöket.**

a. Készítse elő a szükséges eszközöket egy tiszta, síma felületen, például az asztalon vagy a konyhapulton:
b. Vegyen ki 1 előretöltött tollat a hűtőszekrényben tárolt dobozból.
c. Bizonyosodjon meg róla, hogy Önnél vannak a következők:
- Előretöltött toll
- 1 alkoholos törlő

A doboz nem tartalmazza:
- Vattacsomó vagy géz
- Ragtapasz
- Éles tárgyak tárolására szolgáló tartály

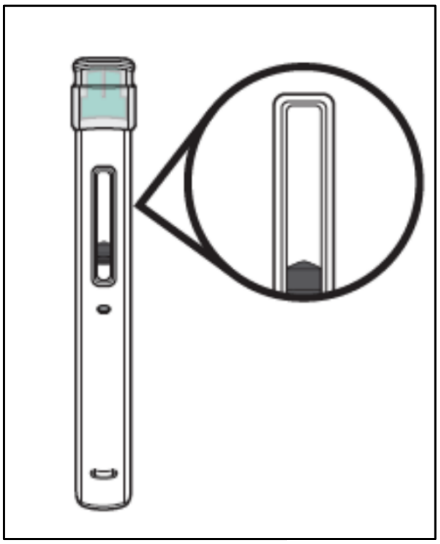


B. ábra

2. Az előretöltött injekciós toll ellenőrzése

a. Győződjön meg arról, hogy a megfelelő gyógyszert (Yuflyma) és adagot kapta.
b. Nézze meg az előretöltött tollat, és ellenőrizze, hogy nincs-e megrepedve vagy megsérülve.
c. Ellenőrizze az előretöltött injekciós toll címkéjén található lejárati dátumot.

Az előretöltött tollat **ne** használja fel, ha:
- megrepedt vagy sérült.
- a lejárati idő lejárt.
- kemény felületre ejtette.



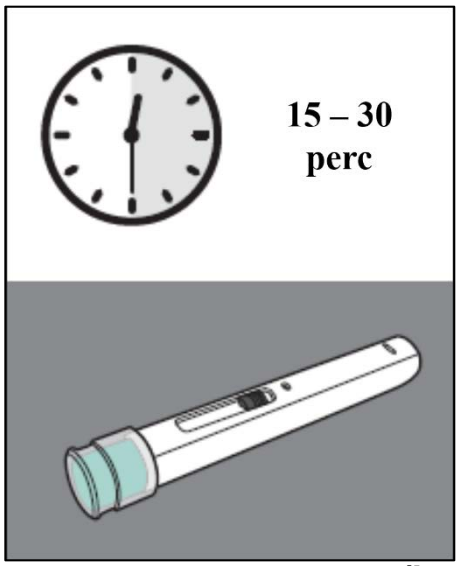
C. ábra

3. Vizsgálja meg a gyógyszert

a. Nézzen át az kijelző ablakon, és győződjön meg arról, hogy a folyadék tiszta, színtelen vagy halványbarna, részecskéktől mentes.

- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék elszíneződött (sárga vagy sötétbarna), zavaros vagy részecskéket tartalmaz.

- Előfordulhat, hogy légbuborékokat lát a folyadékban. Ez normális jelenség.

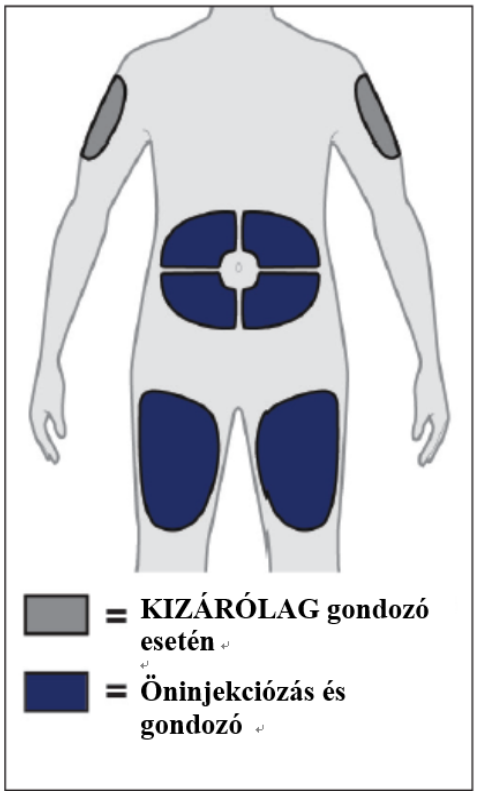


D. ábra

4. Várjon 15-30 percet

a. Hagyja az előretöltött fecskendőt szobahőmérsékleten felmelegedni 15-30 percig

- **Ne** melegítse az előretöltött injekciós tollat más hőforrás alkalmazásával, például forró víz vagy mikrohullámú sütő alkalmazásával.



E. ábra

5. Válassza ki a megfelelő injekció beadási helyet

a. Beadhatja az injekciót:
- a comb elülső részébe.
- a hasába, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet.
- a felkar külső részébe (KIZÁRÓLAG akkor, ha Ön gondozó.

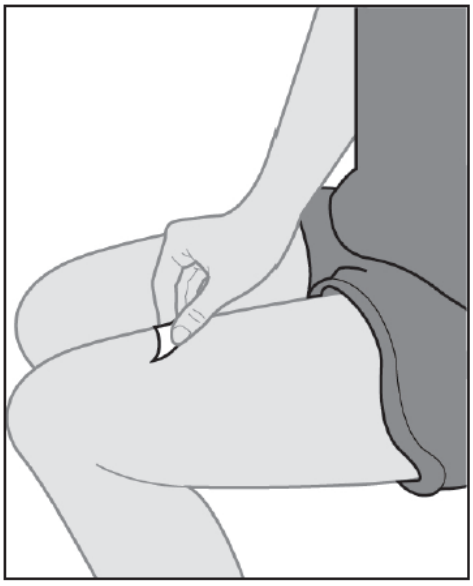
• **Ne** adja be az injekciót olyan bőrterületbe, amely kevesebb mint 5 cm-re található a köldöktől vagy bepirosodott, kemény, érzékeny, sérült, véraláfutásos vagy heges.
• Ha pikkelysömörben szenved, ne adja be közvetlenül az injekciót kiemelkedő, megvastagodott, piros vagy pikkelyesen hámló foltok, illetve bőrelváltozások területén.
• **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót

b. Minden alkalommal, amikor injekciót ad be, váltogassa az injekció beadásának helyét. Minden új injekció beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előzőleg használt injekció beadási helytől.

F. Ábra

6. Mosson kezet

a. Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel és szárítsa meg.

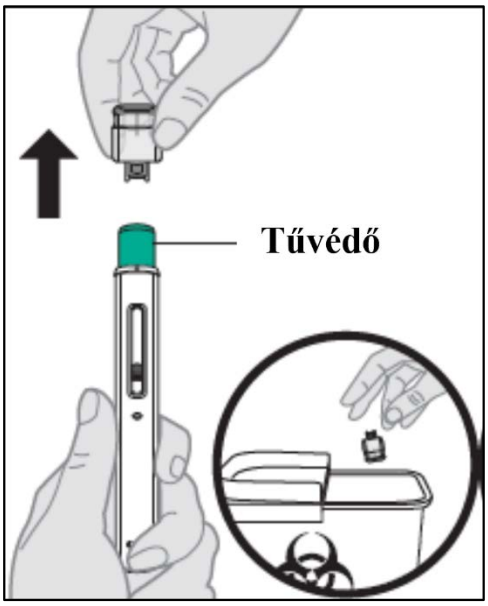


G. ábra

7. Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

a. Törölje le az injekció beadási helyét alkoholos törlő segítségével körkörös mozdulattal.
b. Az injekció beadása előtt hagyja a bőrt megszáradni.

• Az injekció beadása előtt **ne** fújjon rá vagy érintse meg újra az injekció beadásának helyét.

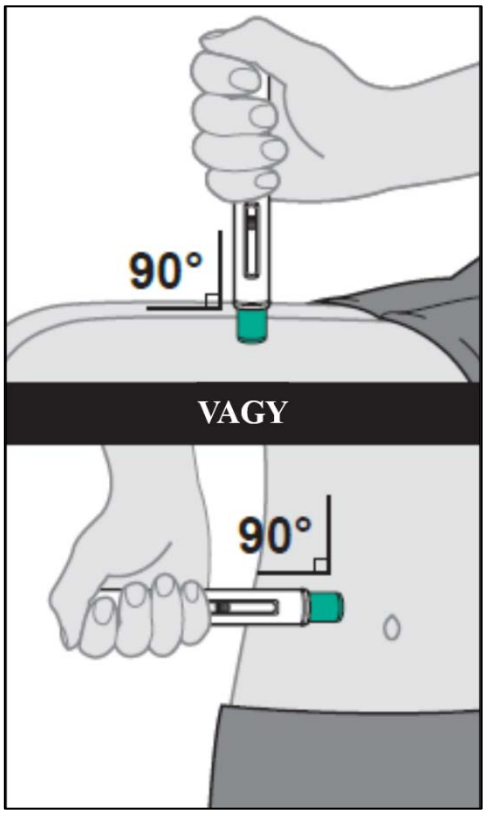


H. ábra

8. Vegye le a tűvédő tokot

a. Tartsa az egyik kezével az előretöltött injekciós tollat az injektor testénél fogva, úgy hogy a tűvédő tok még a helyén legyen. Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével.

- **Ne** vegye le a tűvédő tokot, amíg készen nem áll az injekció beadására
- **Ne** érintse meg a tűt vagy a tűvédőt. Ebben az esetben, tűszúrásos sérülés következhet be.
- **Ne** rakja vissza a tűvédő tokot az előretöltött tollra. Dobja ki a tűvédő tokot Azonnal dobja a tűvédő tokot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba.

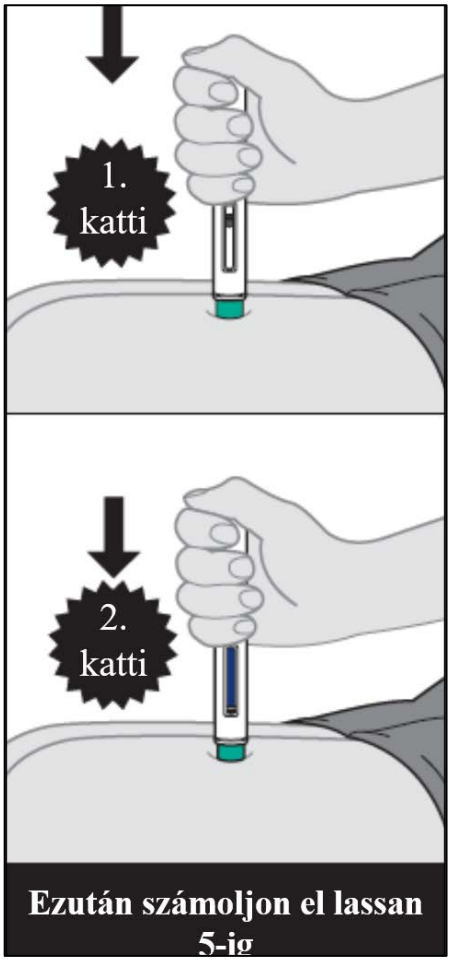


I. ábra

9. Helyezze az előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyére.

a. Fogja meg az előretöltött injekciós tollat, hogy lássa az kijelző ablakot.

b. A bőr összecsípése vagy megnyújtása nélkül helyezze a az előretöltött tollat az injekció beadásának helyére 90 fokos szögben.



J. ábra

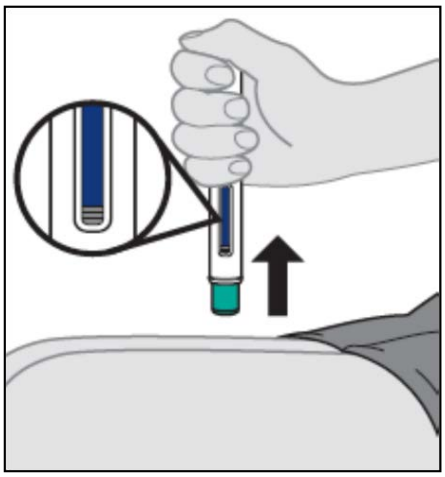
10. Az injekció beadása

a. Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a bőrhöz. Az injekció beadásának megkezdésekor 1. hangos „kattanás” hallatszik és a kék dugattyúrúd elkezdi feltölteni a kijelző ablakot.

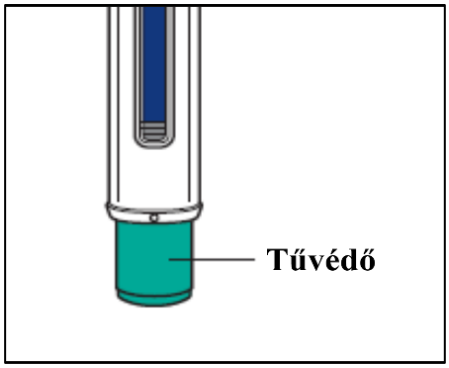
b. Tartsa az előretöltött injekciós tollat szorosan a bőrhöz nyomva, amíg meg nem hallja a 2-ik hangos „kattanást”.

c. Miután meghallja a 2. hangos „kattanást”, továbbra is nyomja határozottan a bőrhöz az előretöltött injekciós tollat , és lassan számoljon el 5-ig, hogy biztosan beadja a teljes adagot.

- **Az** injekció beadása után ne változtassa meg az előretöltött injekciós toll helyzetét.



K. ábra



L. ábra

11. Távolítsa el előretöltött injekciós tollat az injekció beadási helyéről és lássa el az injekció beadási helyét

a. Nézze meg az előretöltött tollat, és ellenőrizze, hogy szürke tetejű kék dugattyúrúd teljesen feltölti-e a kijelző ablakot.
b. Távolítsa el az előretöltött fecskendőt a bőréről.

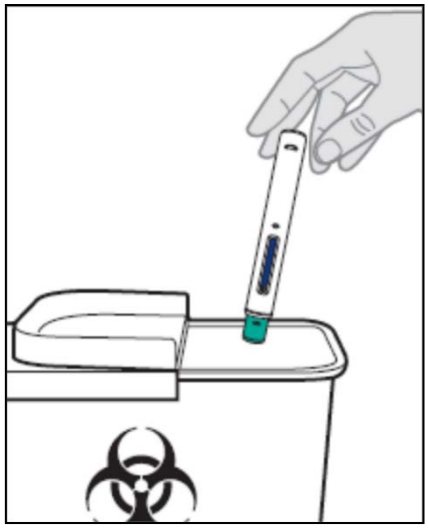
• Miután eltávolította az előretöltött tollat az injekció beadási helyéről, a tűvédő automatikusan befedi a tűt. N**e** tegye vissza a tűvédő tokot a tollra.

•Ha az ablak nem vált teljesen kék színűre, vagy ha a gyógyszer még mindig befecskendezés alatt áll, akkor nem kapott teljes adagot. Azonnal hívja fel az egészségügyi szakembert

c. Lássa el az injekció beadásának helyét óvatosan, nyomjon egy vattacsomót vagy gézdarabot a beadási helyre, ne dörzsölje, szükség esetén használjon ragtapaszt. Vérzés előfordulhat.

•**Ne** használja újraaz előretöltött tollat.

•**Ne** dörzsölje azinjekció beadásának helyét.



M. ábra

12. Azelőretöltött toll eldobása.

a. Dobja a használt előretöltött tollat az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításai szerint.

b. Az alkoholos törlőt és a csomagolást a háztartási hulladékba helyezheti.

- Mindig tartsa azelőretöltött tollatés a külön, éles tárgyak tárolására szolgáló speciális tartályt gyermekektől elzárva.