

86

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.12.2025 № *1842*
Реєстраційне посвідчення
№ *UA/21071/01/01*

Зразки інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), викладені мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

ЮФЛІМА,
розчин для ін'єкцій, 20 мг, по 20 мг/0,2 мл у попередньо наповненому
шприці

Уповноважений
представник

Градун
АНДРІЙ ГРАДУН



28 ЖОВ 2025

- troubles de la vision
- inflammation oculaire
- inflammation de la paupière et gonflement des yeux
- veuves (sensation d'éblouissement) ou de tête lourde
- sensation de battements de cœur rapides
- hypertension
- bouffées de chaleur
- hématomas (accumulation de sang en raison des vaisseaux sanguins)

- toux
- asthme
- souffle court
- Malignement gastro-intestinal
- dyspepsie (indigestion, ballonnements, brûlures gastrique)
- reflux acide
- syndrome de Cushing-Lippman (syndrome sécheresse oculaire et de la bouche)
- démangeaisons
- éruptions cutanées aux démangeaisons

- acrochymose
- inflammation cutanée (telle qu'eczéma)
- cassure des ongles des mains et des pieds
- transpiration excessive
- chute des cheveux
- apparition ou aggravation d'un psoriasis

- aphtes muqueux
- présence de sang dans les urines
- problèmes rénaux
- douleur thoracique
- urémie (gonflement)
- Nerve
- diminution du nombre de globules blancs, ce qui augmente le risque de saignements ou d'infections

- Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
 - infections opportunistes conduisant à la survenue et/ou à l'aggravation de certaines infections lorsque la résistance aux maladies est diminuée
 - infections neurologiques (y compris méningite virale)
 - infections oculaires
 - infections bactériennes
 - diarrhées prolongées et infections du tractus intestinal
 - cancer
 - cancer affectant le système lymphatique
 - maladies
 - troubles circulatoires qui peuvent affecter les poumons, le cœur et les vaisseaux
 - troubles de l'audition qui sont parfois associés à l'absence d'expression génétique

- vascularisation (inflammation des vaisseaux sanguins)
- remèdements (frissons)
- neuropathie (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral
- perte d'audition, bourdonnements d'oreilles
- sensation de battements (palpitations) irréguliers tels que palpitations
- insulines cancéreuses qui peuvent provoquer un engourdissement ou une diminution des réflexes
- crise cardiaque
- poches dans la peau (gonflement artériel, inflammation et œdème dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin)
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (compromis respiratoire)
- embolie pulmonaire (insuffisance d'oxygène dans le sang)
- détachement plaques (accumulation anormale de lipides dans la paroi vasculaire)
- inflammation du pancréas qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le dos
- difficulté à avaler
- odème du visage (gonflement du visage)
- inflammation de la vésicule biliaire (calculs dans la vésicule biliaire)
- rétention de fluide
- jaunissement (ictérique)

Informations à votre marché ou à votre établissement

- vasculaires (infarction des vaisseaux sanguins)
- remémorables (fissures)
- neurologique (maladie des nerfs)
- accident vasculaire cérébral
- perte d'audition, brouillonnements d'oreilles
- sensation de brûlures, taches rouges irrégulières tels que papulopustules
- troubles cardiaques qui peuvent provoquer un essoufflement ou un malaise des épreuves
- crise cardiaque
- probabilité de la pneumonie grave, arthrite, et saillie dans une veine, obstruction d'un vaisseau sanguin
- maladie pulmonaire pouvant entraîner un essoufflement (la bronchopneumonie)
- arthrite pulmonaire (infection d'une artère dans le poumon)
- épilepsie (trouble généralisé) (accrément anormal de la partie dans la cavité pléonale)
- inflammation du péronée qui peut provoquer une douleur intense dans l'abdomen et le
- difficile à guérir
- caennine du visage (gonflement du visage)
- inflammations de la structure biliaire, calculs dans la vésicule biliaire
- (trouble du flux)
- nombre d'asthme



26 XOS 2025

2. Inspectez la seringue préremplie
- Assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée, endommagée (stabilité) et la lumière personnelle
 - Vérifiez la seringue préremplie et assurez-vous qu'elle n'est pas fissurée ou endommagée
 - Vérifiez la date d'expiration sur l'emballage de la seringue préremplie
 - Vérifiez la seringue préremplie
 - Elle est fissurée ou endommagée
 - La date d'expiration est dépassée
 - Elle est souillée ou a une lumière défectueuse
- 
- Figure 9

Figure 6

АНДРІЙ ГРАДУН

3. Inspectez le médicament

- Observez le médicament et vérifiez que le liquide est limpide, incolore à blanc pâle, et sans particules.
- Né pas utiliser la seringue préremplie si le liquide est décoloré (jaune ou brun foncé), trouble ou avec des particules.
- Vous pourriez voir des bulles d'air dans le liquide. C'est normal.



Figure C

4. Attendez 15 à 30 minutes

- Laissez la seringue préremplie à température ambiante pendant 15 à 30 minutes afin de lui permettre de se réchauffer.
- Né pas réchauffer la seringue préremplie en utilisant des sources de chaleur comme de l'eau chaude ou un micro-ondes.



Figure D

5. Choisissez un site d'injection approprié

- Vous pouvez injecter :
 - sur le devant de vos cuisses ou
 - le ventre (abdomen) de votre enfant à au moins 5 cm (2 pouces) de votre nombril
 - sur la zone extérieure du haut du bras (UNIQUEMENT si vous êtes un adulte).
- Né pas injecter dans la peau saine dans les 5 cm (2 pouces) autour de votre nombril, ou si la peau est rouge, dure, sensible, sèche, irritée, ou si elle présente des cicatrices.
- Si votre enfant souffre de pruritus, né pas injecter directement dans une zone surélevée, épaisse, rouge ou squameuse ou dans des lésions sur votre peau.
- N'injectez pas le médicament à travers vos vêtements.
- Alternez le site d'injection à chaque nouvelle administration d'une injection. Choisissez un nouveau site d'injection qui doit être à une distance d'au moins 2 cm (1/2 pouce) du site d'injection que vous avez précédemment utilisé.

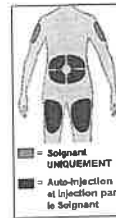


Figure E

6. Lavez-vous les mains

- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon et séchez-les soigneusement.



Figure F

7. Nettoyez le site d'injection

- Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool en appliquant un mouvement circulaire.
- Laissez sécher la peau avant l'injection.
- Né soufflez pas sur le site d'injection et né le touchez plus avant d'administrer l'injection.



Figure G

8. Retirez le capuchon

- Retirez le capuchon en tenant le corps de la seringue préremplie d'une main. Tenez doucement le capuchon en tirant doucement avec l'autre main.
- Né tirez à aucun moment sur la bague du piston.
- Né retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt à injecter le produit. Né touchez pas l'aiguille. Cela peut entraîner une lésion par piqûre d'aiguille.
- Né remplacez pas le bouchon sur la seringue préremplie. Jetez le capuchon immédiatement après l'avoir utilisé.
- Il est normal de voir une goutte de liquide au bout de l'aiguille.



Figure H

9. Insérez la seringue préremplie dans le site d'injection

- D'une main, poussez doucement un pli de peau au site d'injection.
- En tenant le corps de la seringue préremplie, insérez l'aiguille complètement dans le pli de la peau en suivant un angle d'environ 45 degrés en appliquant un mouvement rapide « de fléchette ».



Figure I

10. Administrez l'injection

- Une fois l'aiguille insérée, relâchez la peau pincée.
- Poussez fermement sur le piston vers le bas jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue soit vide.
- Né pas changer la position de la seringue préremplie une fois que l'injection a commencé.

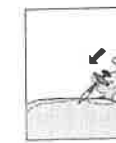


Figure J

11. Retirez la seringue préremplie du site d'injection et soignez le site d'injection

- Lorsque la seringue préremplie est vide, retirez la seringue préremplie de votre peau en suivant le même angle que pour l'insertion.
- Soignez le site d'injection en appuyant délicatement, sans frotter, une boule de coton ou une gaze sur le site et en appliquant un pansement adhésif, si nécessaire. N'appliquez pas de pansement sur votre
- Né pas réutiliser la seringue préremplie.
- Né pas toucher ou remettre le capuchon sur l'aiguille.
- Né frottez pas le site d'injection.



Figure K

12. Éliminez la seringue préremplie

- Né remplacez pas le capuchon sur la seringue préremplie.
- Jetez la seringue préremplie dans un conteneur spécial d'élimination des objets tranchants comme indiqué par votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Le capuchon, le tampon d'alcool, la boule de coton ou la compressa, le bûle et l'emballage peuvent être placés dans vos ordures ménagères.
- Gardez toujours la seringue préremplie et le conteneur spécial pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.



Figure L

28 X03 202



Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Pharmacode

Pharmacode

LM207019-LE003

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Yuflyma® 20 mg

Yuflyma 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind start met het gebruik van dit geneesmiddel, want er staat belangrijke informatie in.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een Yuflyma patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat uw kind Yuflyma gaat gebruiken en tijdens de therapie met Yuflyma. Houd deze patiëntenkaart bij u of uw kind.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Yuflyma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Gebruiksaanwijzing

1. Wat is Yuflyma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Yuflyma bevat de werkzame stof adalimumab.

Yuflyma is bedoeld voor behandeling van de volgende ontstekingsziektes:

- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Enthesitis-gerelateerde artritis
- Juveniele plaque psoriasis
- Juveniele ziekte van Crohn
- Juveniele uveïtis

28 JUN 2025

1

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

De werkzame stof in Yuflyma, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich hechten aan een specifiek doel in het lichaam.

Het doel van adalimumab is een eiwit dat tumornecrosefactor (TNF α) wordt genoemd, dat betrokken is bij het immuunsysteem (de afweer van uw lichaam) en in toegenomen hoeveelheid aanwezig is in de ontstekingsziektes hierboven. Door te hechten aan TNF α vermindert Yuflyma het ontstekingsproces in deze aandoeningen.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal voor het eerst tot uiting komt in de jeugd.

Yuflyma wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij patiënten vanaf 2 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Yuflyma krijgen om de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.

Uw arts beslist of Yuflyma moet worden gebruikt in combinatie met methotrexaat of los.

Enthesitis-gerelateerde artritis

Enthesitis-gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten en de plaatsen waar de pezen verbonden zijn met het bot.

Yuflyma wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Yuflyma krijgen om de enthesitis-gerelateerde artritis te behandelen.

Juveniele plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een huidaandoening die rode, schilferige, korstige plekken op de huid veroorzaakt die zijn bedekt met zilverige schubben. Plaque psoriasis kan ook van invloed zijn op de nagels, waardoor ze verbrokkelen, dikker worden en loslaten van het nagelbed, wat pijnlijk kan zijn. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem dat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen. Yuflyma wordt gebruikt om ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en jongeren van 4 tot 17 jaar te behandelen voor wie lokale therapie en fototherapie niet erg geholpen hebben of niet geschikt waren.

Juveniele ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het verteringsstelsel.

Yuflyma wordt gebruikt om gemiddelde tot ernstige ziekte van Crohn bij kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar te behandelen.

Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Yuflyma krijgen om de klachten en verschijnselen van de ziekte te verminderen.

Juveniele uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die van invloed is op bepaalde delen van het oog.

Yuflyma wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar oud met ontsteking die de voorkant van het oog beïnvloedt.

Deze ontsteking kan leiden tot verminderd zicht en/of de aanwezigheid van floaters in het oog (zwarte stipjes of kringellintjes die zich door het zichtveld verplaatsen). Yuflyma werkt door deze ontsteking te verminderen.

Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Yuflyma krijgen om de klachten en verschijnselen van de ziekte te verminderen.

28 X08 2025 2

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind heeft actieve tuberculose of andere ernstige infecties (zie ook "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?"). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als uw kind verschijnselen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- Uw kind lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als uw kind een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Allergische reacties

- Als uw kind allergische reacties krijgt met verschijnselen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag, injecteer dan geen Yuflyma meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als uw kind een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in één deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor de start met het gebruik van Yuflyma. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Yuflyma kan uw kind makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer hij/zij problemen met de longen heeft. Deze infecties kunnen ernstig zijn, onder andere:
 - tuberculose
 - infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën
 - ernstige bloedvergiftiging (sepsis)In zeldzame gevallen kunnen deze infecties levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om het de arts te vertellen wanneer uw kind verschijnselen krijgt als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen. Mogelijk zal de arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met Yuflyma aanbevelen.
- Informeer uw arts als uw kind verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties (zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose) vaak voorkomen.
- Uw kind en zijn/haar arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl uw kind met Yuflyma behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als uw kind verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Tuberculose

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met Yuflyma, zal uw arts uw kind onderzoeken op verschijnselen van tuberculose voordat gestart wordt met de Yuflyma-behandeling. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij de medische geschiedenis van uw kind zal worden doorgenomen en gepaste screeningtests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van zijn/haar borst (thorax) en een tuberculinetest). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op de Yuflyma-patiëntenkaart van uw kind worden aangegeven.
- Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als uw kind ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer hij/zij in nauw contact is gekomen met iemand die tuberculose had. Als uw kind actieve tuberculose heeft, gebruik Yuflyma dan niet.
- Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Yuflyma, zelfs wanneer uw kind preventief is behandeld tegen tuberculose.



- Als zich verschijnselen van tuberculose (bijvoorbeeld een hoest die niet verdwijnt, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of een andere infectie voordoen tijdens of na de behandeling moet u dit direct aan uw arts melden.

Hepatitis B

- Informeer uw arts als uw kind drager is van het hepatitis B-virus (HBV), als hij/zij een actieve HBV-infectie heeft of als u denkt dat hij/zij risico loopt op besmetting met HBV.
- Uw arts moet u testen op HBV. Bij mensen die HBV dragen, kan Yuflyma het virus opnieuw activeren.
- In sommige zeldzame gevallen, vooral als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

Chirurgie of gebitsbehandeling

- Als uw kind chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat hij/zij Yuflyma gebruikt. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling aanbevelen.

Demyeliniserende ziekte

- Als uw kind een demyeliniserende aandoening heeft of ontwikkelt (een ziekte die de isolerende lagen rondom de zenuwen aantast, zoals multipale sclerose) zal uw arts beslissen of uw kind Yuflyma kan (blijven) gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als uw kind verschijnselen krijgt als veranderingen in het gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinaties

- Bepaalde vaccins kunnen infecties veroorzaken en mogen niet worden gegeven terwijl u Yuflyma krijgt.
- Vraag uw arts om advies voordat uw kind een vaccinatie krijgt.
- Het wordt aanbevolen dat kinderen, indien mogelijk, alle geplande vaccins krijgen voor hun leeftijd voordat ze de behandeling met Yuflyma starten.
- Wanneer uw kind met Yuflyma werd behandeld tijdens haar zwangerschap, kan haar baby tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis die ze tijdens haar zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een dergelijke infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap Yuflyma heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer haar baby een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Als uw kind lijdt aan licht hartfalen en wordt behandeld met Yuflyma dan moet het verloop van zijn/haar hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als uw kind een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als hij/zij nieuwe verschijnselen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande verschijnselen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts beslist dan of uw kind Yuflyma moet gebruiken.

Koorts, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen. Als u merkt dat uw kind koorts heeft die niet overgaat, uw kind snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Kanker

- Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van bepaalde vormen van kanker bij kinderen en volwassen patiënten die Yuflyma of andere TNF-blokkers gebruiken.
- Personen met ernstigere reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben, kunnen meer risico lopen dan gemiddeld op lymfoom (een kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (een bepaalde soort kanker die het bloed en beenmerg aantast).



- Als uw kind Yuflyma gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die Yuflyma gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met azathioprine of 6-mercaptopurine.
- Informeer uw arts wanneer uw kind azathioprine of 6-mercaptopurine met Yuflyma gebruikt.
- Gevallen van niet-melanoom huidkanker zijn waargenomen bij patiënten die Yuflyma gebruiken.
- Als er nieuwe huidafwijkingen optreden tijdens of na de behandeling of wanneer bestaande huidafwijkingen veranderen van uiterlijk, vertel dat dan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als uw kind lijdt aan COPD, of als uw kind veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor uw kind geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met Yuflyma resulteren in een lupusachtig syndroom. Neem contact op met uw arts wanneer zich verschijnselen voordoen als een aanhoudende onverklaarbare uitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Yuflyma nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan de arts of apotheker van uw kind.

Uw kind mag Yuflyma niet samen met geneesmiddelen gebruiken die onderstaande werkzame stoffen bevatten in verband met een verhoogd risico op ernstige infectie:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan gelijktijdig gebruikt worden met:

- methotrexaat
- bepaalde ziektemodificerende antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten)
- steroiden of pijnmedicatie inclusief niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's).

Neem bij vragen contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Uw kind dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste Yuflyma-behandeling.
- Is uw kind zwanger, denkt ze zwanger te zijn of wil ze zwanger worden? Neem dan contact op met haar arts voordat ze dit geneesmiddel gebruikt.
- Yuflyma mag enkel worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dat strikt noodzakelijk is.
- Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboortefwijkingen bij moeders die tijdens de zwangerschap Yuflyma hadden gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen Yuflyma hadden gebruikt.
- Yuflyma kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding.
- Wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap Yuflyma heeft gebruikt, kan haar baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen.
- Het is belangrijk dat u de artsen van haar baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt van het gebruik van Yuflyma tijdens haar zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt toegediend. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?".



Уповноважений
представник
Андрій Градун
АНДРІЙ ГРАДУН

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Yuflyma kan een gering effect hebben op de rijvaardigheid van uw kind en het vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden nadat Yuflyma is gebruikt.

Yuflyma bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,2 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van Yuflyma voor alle goedgekeurde indicaties staan beschreven in de onderstaande tabel. Uw arts kan een andere sterkte van Yuflyma voorschrijven als uw kind een andere dosis nodig heeft.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?	Opmerkingen
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

Leeftijd of lichaamsgewicht	Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?	Opmerkingen
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 10 kg tot minder dan 30 kg wegen	20 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

Enthesitis-gerelateerde artritis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?	Opmerkingen
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die 15 kg tot minder dan 30 kg wegen	20 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

Juveniele plaque psoriasis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?	Opmerkingen
Kinderen en jongeren van 4 tot 17 jaar die 30 kg of meer wegen	Startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing
Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 15 kg tot minder dan 30 kg wegen	Startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing



Juveniele ziekte van Crohn		
Leeftijd of lichaamsgewicht	Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?	Opmerkingen
Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 40 kg of meer wegen	Startdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan de arts van uw kind een startdosis van 160 mg voorschrijven, gevolgd door 80 mg twee weken later. Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	De arts van uw kind kan de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder dan 40 kg wegen	Startdosis van 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven, gevolgd door 40 mg twee weken later. Vervolgens is de gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal per twee weken.	De arts van uw kind kan de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg eenmaal per week.

Juveniele uveïtis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?	Opmerkingen
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die minder dan 30 kg wegen	20 mg eenmaal per twee weken	Uw arts kan een startdosering van 40 mg voorschrijven om toe te dienen een week voor de start van de gebruikelijke dosis van 20 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen Yuflyma te gebruiken in combinatie met methotrexaat.
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Uw arts kan een startdosering van 80 mg voorschrijven om toe te dienen een week voor de start van de gebruikelijke dosis van 40 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen Yuflyma te gebruiken in combinatie met methotrexaat.

Hoe en waar dient u Yuflyma toe?

Yuflyma wordt toegediend via injectie onder de huid (door subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe u Yuflyma moet injecteren vindt u in rubriek 7 "Gebruiksaanwijzing".

28 XOB 2025



Уповноважений
представник
Андрей Градун
АНДРЕЙ ГРАДУН

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u Yuflyma per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts of apotheker u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts of apotheker en vertel hem of haar dat uw kind te veel heeft gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uw kind bent vergeten met Yuflyma te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie Yuflyma moeten geven zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten geven op de dag dat uw kind volgens het originele schema ook de volgende injectie had moeten krijgen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van Yuflyma moet worden besproken met de arts van uw kind. De verschijnselen van uw kind kunnen terugkeren wanneer gestopt wordt. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Yuflyma injectie.

Informeer uw arts meteen wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont

- ernstige uitslag, netelroos of andere verschijnselen van een allergische reactie
- opgezwollen gezicht, handen of voeten
- ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken
- kortademigheid bij lichamelijke inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont

- verschijnselen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren
- verzwakt of moe voelen
- hoesten
- tintelingen
- gevoelloosheid
- dubbelzien
- verzwakte armen of benen
- een bult of open zweer die niet geneest
- klachten en verschijnselen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid

De hierboven beschreven verschijnselen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die waargenomen zijn na behandeling met Yuflyma.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk)
- infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten, longontsteking)
- hoofdpijn
- buikpijn
- misselijkheid en braken
- huiduitslag
- pijn in de spieren, gewrichtsbanden, pezen en botten

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza)
- darminfecties (waaronder gastro-enteritis)
- huidinfecties (waaronder cellulitis en gordelroos)
- oorontstekingen
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip)
- genitale infecties
- urineweginfectie
- schimmelinfecties
- gewrichtsinfecties
- goedaardige gezwellen
- huidkanker
- allergische reacties (waaronder hooikoorts)
- uitdroging
- stemmingswisselingen (waaronder depressie)
- angst
- moeite hebben met slapen
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of een verdoofd gevoel
- migraine
- zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen)
- gezichtsstoornissen
- oogontsteking
- ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog
- draaiduizeligheid met stooms in het evenwicht (vertigo)
- gevoel van snelle hartslag
- hoge bloeddruk
- blozen
- hematoom (bloeduitstorting)
- hoesten
- astma
- kortademigheid
- maag-darmbloeding
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur)
- oprispingen
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond)
- jeuk
- jeukende huiduitslag
- blauwe plekken
- ontsteking van de huid (zoals eczeem)
- breken van vingernagels en teennagels
- overmatig zweten
- haaruitval
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis
- spierspasmen
- bloed in de urine
- nierfunctiestoornissen
- pijn op de borst
- zwelling (oedeem)
- koorts
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken
- vergroot
- vertraagd herstel

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- opportunistische infecties (waaronder tuberculose en andere infecties die zich voordoen bij een lagere weerstand tegen ziektes)
- infecties van het zenuwstelsel (waaronder virale meningitis),
- ooginfecties
- bacteriële infecties,
- diverticulitis (ontsteking en infectie van de dikke darm)
- kanker
- kanker van het lymfesysteem
- melanoom
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren kunnen beïnvloeden (meestal uit zich dit als een ontstekingsziekte, ook wel sarcoidose genoemd)
- vasculitis (ontsteking van bloedvaten)
- trillen of beven
- neuropathie (zenuwaandoening)
- beroerte
- gehoorverlies, oorsuizen
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken
- hartaanval
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking)
- longembolie (afsluiting van een longslagader)
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvlieszen)
- ontsteking van de alveesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt
- moeilijkheden met slikken
- zwelling van het gezicht
- galblaasontsteking, galstenen
- leververvetting
- nachtzweeten
- litteken
- abnormale afbraak van spieren
- systemische lupus erythematoses (met ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen)
- onderbrekingen van de slaap
- impotentie
- ontstekingen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast)
- ernstige allergische reactie met shock
- multipale sclerose
- zenuwstoomissen (zoals oogzenuwontsteking en Guillain-Barré-syndroom dat spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en het bovenlichaam kan veroorzaken)
- hartstilstand
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long)
- darmperforatie (gat in de darm)
- hepatitis
- reactivatie van hepatitis B
- auto-immuun hepatitis (ontsteking van de lever die wordt veroorzaakt door het eigen immuunsysteem van het lichaam)
- cutane vasculitis (ontsteking van bloedvaten in de huid)



- Stevens-Johnson-syndroom (vroegge verschijnselen zijn onder andere algemeen ongemak, koorts, hoofdpijn en huiduitslag)
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag)
- lupus-achtig syndroom
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid)
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame bloedkanker die vaak dodelijk is)
- Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
- Kaposi-saroom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-saroom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschaal
- leverfalen
- verergeren van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (waargenomen als huiduitslag met spierzwakte)
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename)

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met Yuflyma hebben geen verschijnselen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek. Hieronder vallen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal rode bloedcellen
- verhoogde concentratie vetten in het bloed
- verhoogde leverenzymen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal bloedplaatjes
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed
- abnormale bloedwaarden voor natrium
- lage bloedwaarden voor calcium
- lage bloedwaarden voor fosfaat
- hoge bloedsuiker
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase
- uitwendig lichaam nauwer in het bloed
- lage bloedwaarden voor kaliumniveau

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde bilirubinemeting (leverbloedtest)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via

België/Belgique/Belgien

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

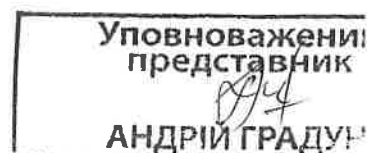
Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adri@fagg-afmps.be

28 X03 2025

11



Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket/de verpakking na EXP.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Alternatieve bewaring:

Wanneer nodig (bijvoorbeeld als u op reis bent) mag een enkele voorgevulde spuit met Yuflyma bewaard worden bij kamertemperatuur (tot 25 °C) gedurende maximaal 31 dagen - zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, moet de spuit binnen 31 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de spuit voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de spuit moet worden afgevoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw arts of apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt.

Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is adalimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn azijnzuur, natriumacetaatrihydraat, glycine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet de voorgevulde spuit met Yuflyma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yuflyma 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als een steriele oplossing van 20 mg adalimumab opgelost in 0,2 ml oplossing.

De Yuflyma voorgevulde spuit is een glazen injectiespuit met een oplossing van adalimumab.

De verpakking met 1 voorgevulde spuit wordt geleverd met 2 alcoholdoekjes (1 reserve).

De verpakking met 2 voorgevulde spuiten wordt geleverd met 2 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3, WestEnd kantoorgebouw B torony

Hongarije

Fabrikant

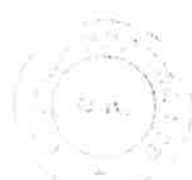
Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,

06410, Biot,

Frankrijk

2 8 X08 2025



Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 03/2025.

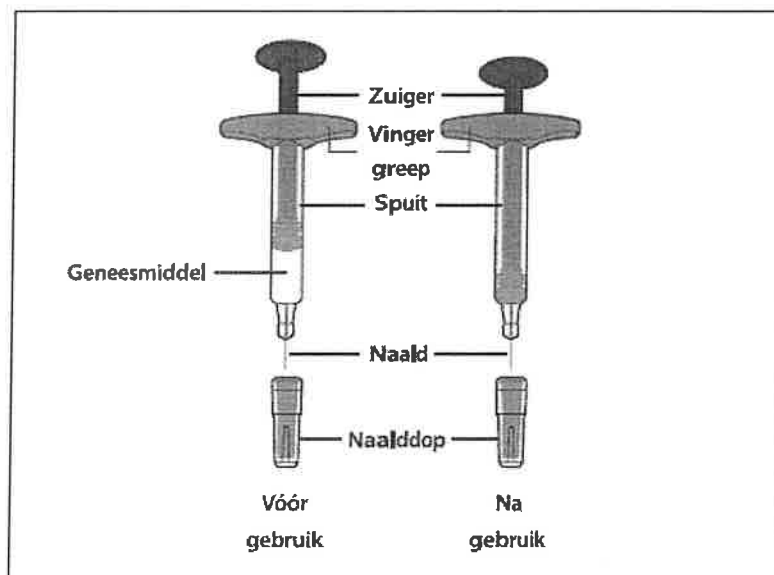
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Gebruiksaanwijzing

- In de volgende instructies wordt uitgelegd hoe u uw kind een onderhuidse (subcutane) injectie met Yuflyma kunt geven met de voorgevulde spuit. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op.
- U zult door uw arts, verpleegkundige of apotheker geïnstrueerd worden over de techniek om uw kind te injecteren.
- Probeer niet zelf uw kind te injecteren voordat u zeker weet hoe u de injectie moet voorbereiden en geven.
- Na een goede training in de injectietechniek kan de injectie door u zelf of door een andere persoon worden toegediend, bijvoorbeeld door een familielid of een vriend(in).
- Dien slechts één injectie toe met elke voorgevulde spuit.

Voorgevulde spuit met Yuflyma



Figuur A

Gebruik de voorgevulde spuit niet als:

- deze gebarsten of beschadigd is.
- de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.
- hij op een hard oppervlak is gevallen.

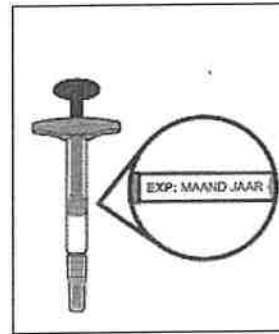
Verwijder de naalddop pas vlak voor de injectie. Houd Yuflyma buiten het zicht en bereik van kinderen.

1. Verzamel de benodigdheden voor de injectie

- a. Zorg voor een schoon, vlak oppervlak zoals een tafel of een aanrechtblad in een goedverlichte ruimte.
- b. Haal 1 voorgevulde spuit uit de verpakking in uw koelkast.
 - Houd de voorgevulde spuit in het midden vast wanneer u deze uit de verpakking haalt. Raak de zuigerstang en dop niet aan.
- c. Zorg dat u de volgende benodigdheden bij de hand heeft:
 - Voorgevulde spuit
 - Alkoholdoekje
- Niet in de verpakking meegeleverd:
 - Watten of gaas
 - Pleister
 - Afvalcontainer voor scherpe voorwerpen

2. Inspecteer de voorgevulde spuit

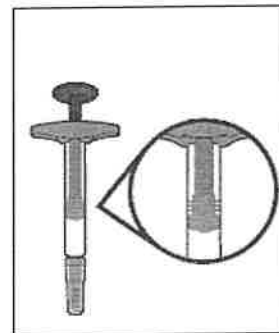
- a. Controleer of u het juiste geneesmiddel (Yuflyma) en de juiste dosis heeft.
 - b. Bekijk de voorgevulde spuit en controleer of deze niet gebarsten of beschadigd is.
 - c. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet als:
- deze gebarsten of beschadigd is.
 - de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.
 - hij op een hard oppervlak is gevallen.



Figuur B

3. Inspecteer het geneesmiddel

- a. Bekijk het geneesmiddel en controleer of de vloeistof helder en kleurloos tot lichtbruin is en of er geen deeltjes zichtbaar zijn.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vloeistof verkleurd is (geel of donkerbruin), troebel is of deeltjes bevat.
- Er kunnen belletjes in de vloeistof aanwezig zijn. Dit is normaal.



Figuur C

4. Wacht 15 tot 30 minuten

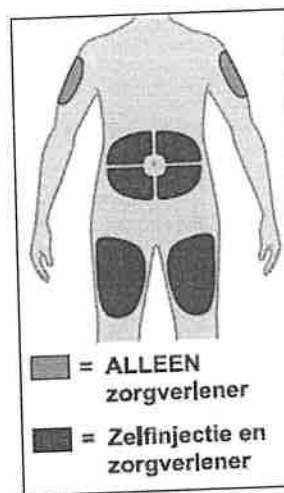
- a. Laat de voorgevulde spuit 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen.
- Verwarm de voorgevulde spuit niet met een warmtebron zoals heet water of een magnetron.



Figuur D

5. Kies een geschikte injectieplaats

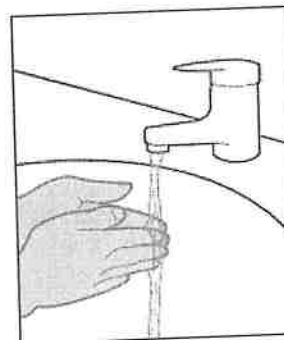
- a. U kunt op de volgende plaatsen injecteren:
- de voorkant van uw bovenbenen
 - de buik van uw kind op ten minste 5 cm afstand van de navel
 - de bultenkant van de bovenarm (ALLEEN als u een zorgverlener bent).
 - Injecteer niet in de huid binnen 5 cm afstand van de navel, of in huid die rood, hard, gevoelig of pijnlijk is, beschadigd is, blauwe plekken vertoont of littekens bevat.
 - Als uw kind psoriasis heeft, injecteer dan niet rechtstreeks in verhoogde, dikke, rode of schilferige huidplekjes of beschadigingen van de huid.
 - Injecteer niet door kleding heen.
- b. Dien de injectie steeds toe op een andere plaats. Elke nieuwe injectieplaats dient op ten minste 3 cm afstand te zijn van de eerder gebruikte injectieplaats.



Figuur E

6. Was uw handen

- a. Was uw handen met zeep en water en droog ze grondig af.



Figuur F

7. Reinig de injectieplaats

- a. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje in een draaiende beweging.
- b. Laat de huid drogen voordat u injecteert.
- Blaas niet op de injectieplaats en raak deze niet meer aan totdat u de injectie geeft.

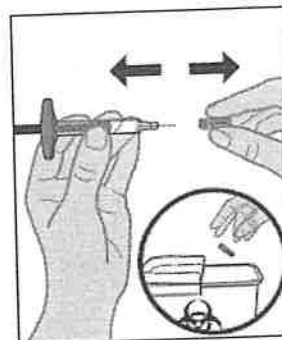


Figuur G



8. Verwijder de dop

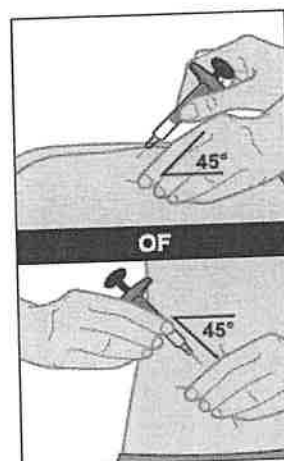
- a. Verwijder de dop door de voorgevulde spuit met één hand vast te houden. Trek voorzichtig de dop rechtstandig los met de andere hand.
- Trek de zuigerstang nooit terug.
- Verwijder de dop niet totdat u klaar bent om te injecteren.
- Raak de naald niet aan. Als u dit doet, kunt u iets oplopen door een naaldprik.
- Plaats de dop niet terug op de voorgevulde spuit. Gooi de dop direct weg in de afvoercontainer voor scherpe voorwerpen.
- Het is normaal dat er een paar kleine druppeltjes vloeistof uit de naald komen.



Figuur H

9. Steek de voorgevulde spuit in de injectieplaats

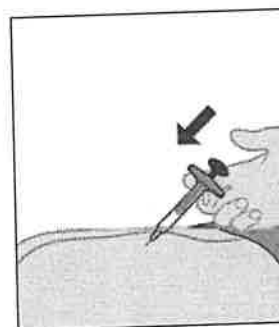
- a. Knijp zachtjes met één hand in de huid op de injectieplaats zodat deze omhoog komt.
- b. Houd de voorgevulde spuit in het midden vast en breng de naald volledig in de huidplooi onder een hoek van 45 graden met een snelle, korte beweging.



Figuur I

10. Geef de injectie

- a. Als de naald in de huid zit, laat u de huidplooi los.
- b. Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden totdat alle vloeistof is geïnjecteerd en de spuit leeg is.
- Verander de positie van de voorgevulde spuit niet meer nadat de injectie is gestart.

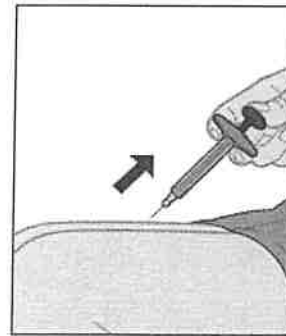


Figuur J



11. Verwijder de voorgevulde spuit van de injectieplaats en verzorg de injectieplaats

- a. Als de voorgevulde spuit leeg is, haalt u de voorgevulde spuit uit de huid onder dezelfde hoek als bij het inbrengen.
 - b. Behandel de injectieplaats door voorzichtig te drukken (niet wrijven) met een watje of gaasje en plak er zo nodig een pleister op. Er kan een kleine bloeding optreden.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet opnieuw.
 - Raak de naald niet aan en breng de naalddop niet opnieuw aan.
 - Wrijf niet over de injectieplaats.



Figuur K

12. Gooi de voorgevulde spuit weg

- Plaats de dop niet terug op de voorgevulde spuit.
- a. Gooi de gebruikte, voorgevulde spuit weg in een speciale afvoercontainer voor scherpe voorwerpen volgens de instructie van uw arts, verpleegkundige of apotheker.
 - b. Het alcoholdoekje en de verpakking mogen bij het huishoudelijk afval.
- Houd de voorgevulde spuit en de speciale afvoercontainer voor scherpe voorwerpen altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.



Figuur L

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

28 ЖОВ 2025

1



Уповноважений
представник
Андрій Градун
АНДРІЙ ГРАДУН

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yuflyma 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Yuflyma 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 0,2 ml bevat een enkele dosis van 20 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in Chinese Hamster Ovariumcellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Yuflyma in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op een of meerdere ziektemodificerende antireumatische middelen. Yuflyma kan als monotherapie worden gebruikt in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortzetting van de behandeling met methotrexaat ongewenst is (voor de werkzaamheid van monotherapie zie rubriek 5.1). Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 2 jaar.

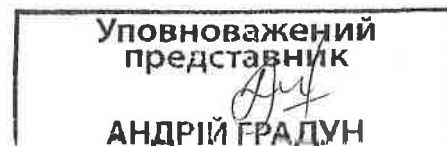
Enthesitis-gerelateerde artritis

Yuflyma is geïndiceerd voor de behandeling van actieve enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdragen (zie rubriek 5.1).

Juveniele plaquepsoriasis

Yuflyma is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische plaquepsoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapie en lichttherapieën.

Juveniele ziekte van Crohn



Yuflyma is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling waaronder primaire voedingstherapie en een corticosteroïd en/of een immuunmodulerend middel, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele uveïtis

Yuflyma is geïndiceerd voor de behandeling van juveniele chronische niet-infectieuze uveïtis anterior bij patiënten vanaf twee jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling of deze niet verdragen, of voor wie conventionele behandeling niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Yuflyma-behandeling dient te worden geïnitieerd en plaats te vinden onder toezicht van medisch specialisten met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor Yuflyma is geïndiceerd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Yuflyma (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die behandeld worden met Yuflyma dient een speciale Yuflyma veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (patiëntenkaart) gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Yuflyma injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

Gedurende de behandeling met Yuflyma moeten andere gelijktijdige behandelingen (bijv. corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen) worden geoptimaliseerd.

Dosering

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

De aanbevolen dosis Yuflyma voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 1). Yuflyma wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1. Yuflyma-dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
10 kg tot < 30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥ 30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

Beschikbare data geven aan dat klinische respons meestal binnen 12 weken behandeling bereikt wordt. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij patiënten jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

Yuflyma kan in andere toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosis Yuflyma voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis vanaf de leeftijd van 6 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 2). Yuflyma wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 2. Yuflyma-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot < 30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥ 30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis van jonger dan 6 jaar.

Yuflyma kan in andere toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele plaquepsoriasis

De aanbevolen dosis Yuflyma voor patiënten met plaquepsoriasis van 4 tot 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 3). Yuflyma wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 3. Yuflyma-dosis voor kinderen met plaquepsoriasis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot < 30 kg	Aanvangsdosis van 20 mg, gevolgd door eenmaal per twee weken 20 mg vanaf één week na de aanvangsdosis.
≥ 30 kg	Aanvangsdosis van 40 mg, gevolgd door eenmaal per twee weken 40 mg vanaf één week na de aanvangsdosis.

Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen 16 weken.

Als herbehandeling met adalimumab geïndiceerd is, dient bovenstaande aanbeveling over de dosering en de behandelingsduur gevolgd te worden.

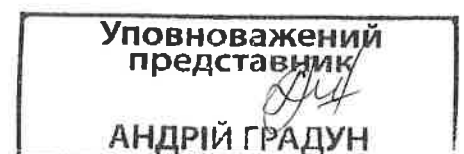
De veiligheid van adalimumab bij kinderen met plaque psoriasis is beoordeeld gedurende gemiddeld 13 maanden.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 4 jaar voor deze indicatie.

Yuflyma kan in andere toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele ziekte van Crohn

De aanbevolen dosis Yuflyma voor patiënten met de ziekte van Crohn in de leeftijd van 6 tot 17 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 4). Yuflyma wordt toegediend via subcutane injectie.



Tabel 4. Adalimumab-dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Gewicht patiënt	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4
< 40 kg	40 mg in week 0 en 20 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2	20 mg eenmaal per twee weken
≥ 40 kg	80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken

Patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering:

- < 40 kg: 20 mg eenmaal per week
- ≥ 40 kg: 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken

Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden overwogen wanneer een patiënt in week 12 nog geen respons vertoont.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Yuflyma kan in andere toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

De aanbevolen dosis Yuflyma voor kinderen met uveïtis vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 5). Yuflyma wordt toegediend via subcutane injectie.

Voor juveniele uveïtis is er geen ervaring met de behandeling van adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

Tabel 5. Yuflyma-dosis voor kinderen met uveïtis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
< 30 kg	20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat
≥ 30 kg	40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat

Bij initiatie van de Yuflyma-behandeling kan één week voor aanvang van de onderhoudsbehandeling een oplaaddosis van 40 mg worden toegediend voor patiënten < 30 kg of 80 mg voor patiënten ≥ 30 kg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van een oplaaddosis adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 5.2).

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

Aanbevolen wordt de voordelen en risico's van voortgezette langetermijnbehandeling jaarlijks te evalueren (zie rubriek 5.1).

Yuflyma kan in andere toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Adalimumab is niet onderzocht in deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Yuflyma wordt toegediend via subcutane injectie. Een volledige gebruiksaanwijzing is te vinden in de bijsluiter.

Yuflyma is in andere sterkten en toedieningsvormen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die TNF-antagonisten gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. Patiënten moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose, voor, tijdens en na de behandeling met Yuflyma. Omdat de eliminatie van adalimumab tot vier maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Yuflyma mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen, zoals histoplasmosc, coccidioïdomycosc of blastomycosc, dienen het risico en de voordelen van behandeling met Yuflyma te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie *Andere opportunistische infecties*).

Patiënten bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Yuflyma dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Yuflyma dient te worden stopgezet als er bij een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis optreedt en een geschikte antimicrobiële of antischimmeltherapie dient te worden geïnitieerd tot de infectie onder controle is gebracht. Artsen dienen de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij het gebruik van Yuflyma overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met



onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gebruik van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva.

Ernstige infecties

Bij patiënten die werden behandeld met adalimumab zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, veroorzaakt door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, parasitaire, virale of andere opportunistische infecties, zoals listeriose, legionellose en pneumocystose.

Andere ernstige infecties die zijn waargenomen in klinisch onderzoek zijn onder andere pneumonie, pyelonefritis, septische artritis en septikemie. Er zijn ziekenhuisopnames en gevallen met fatale afloop geassocieerd met infecties gemeld.

Tuberculose

Zowel reactivering als het ontstaan van tuberculose is gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Meldingen betroffen gevallen van pulmonale en extrapulmonale (d.w.z. gedissemineerde) tuberculose.

Vóór initiatie van de behandeling met Yuflyma moeten alle patiënten worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose-infectie. Deze evaluatie dient een gedetailleerde medische beoordeling te omvatten van de patiëntgeschiedenis betreffende tuberculose of mogelijke eerdere blootstelling aan mensen met actieve tuberculose en vroegere en/of huidige behandeling met immunosuppressiva. Er moeten gepaste screeningtests (d.w.z. tuberculine huidtest en röntgenopname van de borst) worden uitgevoerd bij alle patiënten (plaatselijke richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Het is aanbevolen dat de wijze waarop deze testen zijn uitgevoerd en de resultaten ervan worden aangegeven in de Yuflyma patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral bij ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Yuflyma-behandeling niet worden geïnitieerd (zie rubriek 4.3).

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Yuflyma zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico's ervan.

Als latente tuberculose vermoed wordt, dient een arts met expertise op het gebied van de tuberculosebehandeling te worden geconsulteerd.

Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet vóór het begin van de behandeling met Yuflyma gestart worden met antituberculeuze behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Yuflyma bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculostest en bij patiënten met latente of actieve tuberculose in de voorgeschiedenis, bij wie niet met zekerheid is vast te stellen dat ze adequaat zijn behandeld.

Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest onder patiënten die met adalimumab werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, trad tuberculose opnieuw op tijdens behandeling met adalimumab.

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Yuflyma klachten/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie (bijvoorbeeld aanhoudend hoesten, emaciatie/gewichtsverlies, lichte koorts, lusteloosheid).



Andere opportunistische infecties

Opportunistische infecties, waaronder invasieve schimmelinfecties, zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met adalimumab. Deze infecties zijn niet altijd herkend bij patiënten die TNF-antagonisten gebruikten en dit heeft geresulteerd in vertragingen bij het instellen van de adequate behandeling, met in sommige gevallen een fatale afloop.

Patiënten die klachten en symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte al dan niet gepaard gaand met shock, dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Yuflyma dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een empirische antischimmeltherapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met invasieve schimmelinfecties.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist zoals adalimumab en die chronisch drager zijn van dit virus (d.w.z. oppervlakte-antigeen positief). Sommige gevallen waren fataal. Patiënten dienen getest te worden op hepatitis B-infectie voordat met de behandeling met Yuflyma begonnen wordt. Voor patiënten die positief voor hepatitis B-infectie worden getest, wordt consultatie met een arts met ervaring met de behandeling van hepatitis B aanbevolen.

Dragers van het hepatitis B-virus die behandeling met Yuflyma nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B-virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het behandelen van patiënten die drager zijn van het hepatitis B-virus met antivirale therapie in combinatie met behandeling met TNF-antagonisten om hepatitis B-virus reactivering te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van hepatitis B optreedt, dient Yuflyma te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder adalimumab, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of radiografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, waaronder multipale sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder het syndroom van Guillain-Barré. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Yuflyma wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Yuflyma dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen zich ontwikkelt. Er is een bekende associatie tussen intermediaire uveïtis en centrale demyeliniserende aandoeningen. Bij patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis moet een neurologische beoordeling worden uitgevoerd voor de start van de Yuflyma-behandeling en regelmatig tijdens de behandeling om al bestaande of zich ontwikkelende centrale demyeliniserende aandoeningen vast te stellen.

Allergische reacties

Tijdens klinische onderzoeken traden zelden ernstige allergische reacties geassocieerd met adalimumab op. Tijdens klinische onderzoeken traden soms niet-ernstige allergische reacties op adalimumab op. Er zijn meldingen ontvangen van ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, na het toedienen van adalimumab. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Yuflyma onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Immunosuppressie

Bij een onderzoek met 64 patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met adalimumab waren er geen aanwijzingen voor onderdrukking van vertraagde hypersensitiviteit, verlaagde immunoglobulinewaarden of gewijzigde tellingen voor effector-T-, B-, en NK-cellen, monocysten/macrofagen en neutrofielen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Echter, het voorkomen hiervan was zeldzaam. In postmarketingverband zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld waren met een TNF-antagonist. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie voor reumatoïde artritis patiënten met langdurige, zeer actieve, ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie en andere maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten.

Maligniteiten, waarvan sommige fataal, zijn in postmarketingverband gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-antagonisten (start van de behandeling bij een leeftijd ≤ 18 jaar), waaronder adalimumab. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gemelde gevallen betroffen een variëteit van verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

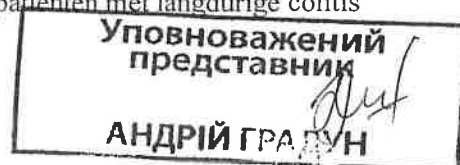
Er zijn zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met adalimumab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is gewoonlijk fataal. Enkele van deze hepatosplenische T-cellymfomen tijdens gebruik van adalimumab deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor inflammatoire darmziekte gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Het mogelijke risico van de combinatie van azathioprine of 6-mercaptopurine en Yuflyma moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Yuflyma kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Er hebben geen onderzoeken plaatsgevonden waarbij patiënten met een achtergrond van maligniteiten geïnccludeerd werden of patiënten bij wie de behandeling met adalimumab werd voortgezet nadat er zich bij hen een maligniteit had ontwikkeld. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om deze patiënten met Yuflyma te behandelen (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten, maar in het bijzonder patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Yuflyma te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom huidkanker. Er zijn ook meldingen van melanoom en Merkelcelcarcinoom bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten waaronder adalimumab (zie rubriek 4.8).

In een oriënterend klinisch onderzoek waarin het gebruik van een andere TNF-antagonist, infliximab, werd geëvalueerd bij patiënten met matig ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD-patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

Op basis van de huidige gegevens is het niet bekend of behandeling met adalimumab het risico op de ontwikkeling van dysplasie of colonkanker beïnvloedt. Alle patiënten met colitis ulcerosa die een verhoogd risico hebben op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met langdurige colitis



120

ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis) of die een voorgeschiedenis hebben van dysplasie of coloncarcinoom, dienen voorafgaand aan de behandeling en gedurende hun ziekteverloop met regelmaat te worden onderzocht op dysplasie. Deze controle dient overeenkomstig de lokale richtlijnen te bestaan uit o.a. colonoscopie en bipten.

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn gemeld in samenhang met adalimumab. Patiënten die Yuflyma gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij klachten en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Yuflyma dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valent pneumokokkenvaccinatie en de influenza trivalent virusvaccinatie zijn waargenomen in een studie met 226 volwassen personen met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab of placebo. Er zijn geen gegevens bekend over de secundaire overdracht van een infectie door levende vaccins bij patiënten die adalimumab gebruiken.

Het wordt aanbevolen om kinderen, indien mogelijk, vóór het starten met de behandeling met Yuflyma alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatie-richtlijnen.

Patiënten die Yuflyma gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste injectie met adalimumab van de moeder tijdens de zwangerschap.

Congestief hartfalen

In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met Yuflyma behandelde patiënten. Bij gebruik van adalimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Yuflyma is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Yuflyma moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Yuflyma kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Yuflyma symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Yuflyma niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten

In klinische onderzoeken zijn ernstige infecties gemeld na gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere

TNF-antagonist, etanercept, zonder toegevoegd voordeel vergeleken met etanercept alleen. Gezien de aard van de bijwerkingen die gevonden zijn met de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten in vergelijkbare toxiciteiten resulteren. Daarom wordt de combinatie van adalimumab en anakinra niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van adalimumab met andere biologische DMARD's (bijv. anakinra en abatacept) of andere TNF-antagonisten wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties (zie rubriek 4.5).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring met de veiligheid van chirurgische procedures bij patiënten die behandeld worden met adalimumab. Er dient rekening gehouden te worden met de lange halfwaardetijd van adalimumab als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Yuflyma gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is beperkte ervaring met de veiligheid bij patiënten die Yuflyma gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunnedarmobstructie

Gebrek aan respons op behandeling voor de ziekte van Crohn kan een indicatie zijn voor de aanwezigheid van een gefixeerde fibrotische vernauwing, waarvoor chirurgische behandeling noodzakelijk is. Beschikbare gegevens wijzen erop dat adalimumab vernauwingen niet verergert of veroorzaakt.

Ouderen

De frequentie van ernstige infecties tijdens behandeling met adalimumab was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar (3,7%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (1,5%). Enkele hadden een fatale uitkomst. Bijzondere aandacht voor het risico op infecties dient in acht genomen te worden bij de behandeling van ouderen.

Pediatrische patiënten

Zie Vaccinaties hierboven.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,2 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Adalimumab is onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en arthritis psoriatica die adalimumab als monotherapie gebruikten en bij patiënten die gelijktijdig methotrexaat gebruikten. De aanmaak van antilichamen was lager wanneer adalimumab samen met methotrexaat werd gegeven in vergelijking met de monotherapie. Toediening van adalimumab zonder methotrexaat resulteerde in een verhoogde aanmaak van antilichamen, een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van adalimumab (zie rubriek 5.1).

De combinatie van adalimumab en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 'Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten').

De combinatie van adalimumab en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 'Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten').

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te overwegen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan gedurende ten minste vijf maanden na de laatste Yuflyma-behandeling voort te zetten.

Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2.100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1.500 die in het eerste trimester waren blootgesteld, wijzen niet op een toename van het aantal misvormingen bij de pasgeborene.

In een prospectief cohortregister waren 257 vrouwen geïnccludeerd met reumatoïde artritis (RA) of de ziekte van Crohn (CD) die tenminste tijdens het eerste trimester met adalimumab waren behandeld, en 120 vrouwen met RA of CD die niet met adalimumab waren behandeld. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboortefwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboortefwijking was 6/69 (8,7%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met RA en 5/74 (6,8%) bij de onbehandelde vrouwen met RA (niet-gecorrigeerde OR 1,31; 95% CI 0,38-4,52) en 16/152 (10,5%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met CD en 3/32 (9,4%) bij de onbehandelde vrouwen met CD (niet-gecorrigeerde OR 1,14; 95% CI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95% CI 0,45-2,73) met RA en CD gecombineerd. Er waren geen duidelijke verschillen tussen de met adalimumab behandelde vrouwen en de onbehandelde vrouwen voor de secundaire eindpunten spontane abortussen, geringe geboortefwijkingen, vroeggeboortes, lengte van de baby bij de geboorte en ernstige of opportunistische infecties. Er werden geen doodgeboortes of maligniteiten gemeld. De interpretatie van de gegevens kan zijn beïnvloed door methodologische beperkingen van de studie, waaronder de geringe steekproefgrootte en niet-gerandomiseerde opzet.

Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab (zie rubriek 5.3).

Doordat adalimumab remmend werkt op $TNF\alpha$, kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen bij de pasgeborene. Adalimumab mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Adalimumab kan de placenta passeren naar het serum van kinderen van vrouwen die tijdens hun zwangerschap met adalimumab worden behandeld. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico lopen op infectie. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste injectie met adalimumab van de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit de gepubliceerde literatuur wijzen erop dat adalimumab in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden: de concentratie adalimumab in moedermelk is 0,1% tot 1% van de serumconcentratie van de moeder. Oraal toegediende immunoglobuline G-eiwitten ondergaan intestinale proteolyse en hebben een beperkte biologische beschikbaarheid. Er worden geen effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Yuflyma kan dan ook tijdens borstvoeding worden gebruikt.



Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Yuflyma kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Yuflyma kunnen vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Adalimumab is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9.506 patiënten in de belangrijkste gecontroleerde en open label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis, met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis) en met axiale spondylartritis (spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de belangrijkste onderzoeken bedroeg 5,9% voor de patiënten die adalimumab gebruikten en 5,4% voor met controle behandelde patiënten.

De meest gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen en sinusitis), reacties op de injectieplaats (erytheem, jeuk, bloeding, pijn of zwelling), hoofdpijn en skeletspierpijn.

Voor adalimumab zijn meldingen van ernstige bijwerkingen gedaan. TNF-antagonisten zoals adalimumab hebben een effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden.

Fatale en levensbedreigende infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en TB), HBV-reactivatie en verscheidene maligniteiten (waaronder leukemie, lymfomen en HSTCL) zijn ook gemeld bij gebruik van adalimumab.

Ook zijn meldingen gedaan van ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties. Deze omvatten zeldzame gevallen van pancytopenie, aplastische anemie, centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen en meldingen van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en Stevens-Johnson-syndroom.

Pediatrische patiënten

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen qua frequentie en type vergelijkbaar met de bij volwassen patiënten waargenomen bijwerkingen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De vermelde lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en op postmarketingervaring en is weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie in tabel 6 hieronder: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De hoogste frequentie die werd waargenomen bij de verschillende indicaties is opgenomen. Een asterisk (*) in de kolom

'Systeem/orgaanklasse' betekent dat aanvullende informatie elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 gevonden kan worden.

Tabel 6. Bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen*	zeer vaak	luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie)
	vaak	systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastro-enteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urinegeweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis ¹⁾
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epitheelcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom**
	zelden	leukemie ¹⁾
	niet bekend	hepatosplenisch T-cel lymfoom ¹⁾ , Merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid) ¹⁾ , Kaposi-sarcoom



Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	zeer vaak	leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie
	vaak	leukocytose, trombocytopenie
	soms	idiopathische trombocytopenische purpura
	zelden	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose ¹⁾ , vasculitis
	zelden	anafylaxie ¹⁾
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratie
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident ¹⁾ , tremor, neuropathie
	zelden	multiple sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom) ¹⁾
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog
	soms	dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en	vaak	vertigo

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
ooraandoeningen	soms	doofheid, tinnitus
Hartaandoeningen*	vaak	tachycardie
	soms	myocardinfarct ¹⁾ , aritmieën, congestief hartfalen
	zelden	hartstilstand
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie ¹⁾ , interstitiële longaandoening, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), pneumonitis, pleurale effusie ¹⁾
	zelden	longfibrose ¹⁾ ,
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwellen van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie ¹⁾
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiasis, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	Hepatitis, reactivering van hepatitis B ¹⁾ , auto-immun hepatitis ¹⁾

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	niet bekend	leverfalen ¹⁾
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris) ¹⁾ , urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia ¹⁾ , pruritus
	soms	nachtzweten, litteken
	zelden	erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-syndroom ¹⁾ , Angio-oedeem ¹⁾ , cutane vasculitis ¹⁾ , lichenoïde huidreactie ¹⁾
	niet bekend	verergering van symptomen van dermatomyositis ¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierpijn
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematoses
	zelden	lupus-achtig syndroom ¹⁾
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	nierfunctiestoornissen, hematurie
	soms	nycturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	zeer vaak	reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats)
	vaak	pijn op de borst, oedeem, koorts ¹⁾
	soms	ontsteking



Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	niet bekend	gewichtstoename ²⁾
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	vertraagd herstel

* nadere informatie is elders te vinden, in de rubriek 4.3, 4.4 en 4.8

** inclusief aanvullende open label onderzoeken

¹⁾ inclusief spontane meldingen

²⁾ De gemiddelde gewichtsverandering vanaf baseline voor adalimumab varieerde van 0,3 kg tot 1,0 kg voor de verschillende indicaties voor volwassenen ten opzichte van (minus) -0,4 kg tot 0,4 kg voor placebo gedurende een behandelperiode van 4-6 maanden. Er werd ook een gewichtstoename van 5-6 kg waargenomen in langlopende verlengingsonderzoeken met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 1-2 jaar zonder controlegroep, met name bij patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het mechanisme achter dit effect is onduidelijk, maar zou verband kunnen houden met het ontstekingsremmende effect van adalimumab.

Uveïtis

Het veiligheidsprofiel voor patiënten met uveïtis die eenmaal per week met adalimumab werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen traden bij 12,9% van de met adalimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats op (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn of zwelling), in vergelijking met 7,2% van de patiënten die placebo of actieve-control kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen bedroeg het incidentiecijfer voor infectie 1,51 per patiëntjaar bij de met adalimumab behandelde patiënten en 1,46 per patiëntjaar bij de met placebo en actieve-control behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties en sinusitis. De meeste patiënten bleven op adalimumab na het verdwijnen van de infectie.

De incidentie van ernstige infecties bedroeg 0,04 per patiëntjaar bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,03 per patiëntjaar bij met placebo en actieve-control behandelde patiënten.

In gecontroleerde en open label-onderzoeken bij volwassenen en kinderen met adalimumab zijn ernstige infecties (waaronder fatale infecties, die zelden voorkwamen) gemeld, waaronder tuberculose (inclusief miliaire en extrapulmonaire locaties) en invasieve opportunistische infecties (o.a. gedissemineerde of extrapulmonaire histoplasmose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kan duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 249 pediatrische patiënten met een blootstelling van 655,6 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis). Daarnaast zijn er geen maligniteiten waargenomen bij 192 kinderen met een blootstelling van 498,1 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab in kinderen met de ziekte van Crohn. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 77 pediatrische patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met chronische plaquepsoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrische patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren, tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van belangrijke adalimumab onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidkanker, geobserveerd met een incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 patiëntjaren bij 5.291 met adalimumab behandelde patiënten *versus* een incidentie van 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 patiëntjaren bij 3.444 controlepatiënten (gemiddelde behandelingsduur was 4,0 maanden voor adalimumab en 3,8 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom huidcarcinomen was 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 patiëntjaren bij de met adalimumab behandelde patiënten en 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen, bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van deze onderzoeken en de lopende en afgeronde open label extensieonderzoeken met een gemiddelde duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten geïncubeerd waren en meer dan 26.439 patiëntjaren van therapie, is het waargenomen aantal maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidcarcinomen ongeveer 8,5 per 1.000 patiëntjaren. De geobserveerde incidentie van niet-melanoom huidcarcinomen bedraagt ongeveer 9,6 per 1.000 patiëntjaren en voor lymfomen ongeveer 1,3 per 1.000 patiëntjaren.

Tijdens postmarketing-ervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de incidentie van spontaan gerapporteerde maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaren. De spontaan gerapporteerde incidenties van niet-melanoom huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaren (zie rubriek 4.4).

Zeldzame postmarketing gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met adalimumab (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met adalimumab behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve-control behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleaire-antilichaamtiter hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis en arthritis psoriatica onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.



Lever- en galaandoeningen

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en arthritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 6,1% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,3% van de patiënten in de controle-arm. De meeste ALAT-verhogingen kwamen voor tijdens gelijktijdig gebruik van methotrexaat. In het fase 3 klinische onderzoek kwamen geen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waarbij de controleperiode varieerde van 4 tot 52 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 0,9% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,9% van de patiënten in de controle-arm.

In het fase 3 onderzoek met adalimumab werden bij patiënten met juveniele ziekte van Crohn de werkzaamheid en veiligheid tot 52 weken behandeling beoordeeld van twee op lichaamsgewicht aangepaste onderhoudsdoseringregimes na een op lichaamsgewicht aangepaste inductietherapie. Hierbij kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met plaquepsoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,8% van de patiënten in de controle-arm.

Er kwamen geen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor in het fase 3 onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met plaquepsoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken met adalimumab (aanvangsdoses van 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1) bij volwassen patiënten met uveïtis tot 80 weken met een mediane blootstelling van 166,5 dagen en 105,0 dagen bij respectievelijk patiënten die werden behandeld met adalimumab en patiënten in de controle-arm kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 2,4% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 2,4% van de patiënten in de controle-arm.

Bij de klinische onderzoeken van alle indicaties waren patiënten met een verhoogd ALAT klachtenvrij en in de meeste gevallen waren de verhogingen voorbijgaand van aard en verdwenen gedurende de voortzetting van de behandeling. Er zijn echter ook postmarketingmeldingen van leverfalen, evenals minder ernstige leveraandoeningen die kunnen voorafgaan aan leverfalen, zoals hepatitis waaronder auto-immuun hepatitis bij patiënten die adalimumab kregen.

Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine

Tijdens onderzoeken bij volwassenen met de ziekte van Crohn werden hogere incidenties van maligne en ernstige infectiegerelateerde bijwerkingen gezien bij de combinatie van adalimumab en azathioprine/6-mercaptopurine in vergelijking met alleen adalimumab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen tijdens klinische onderzoeken. De hoogste geëvalueerde dosering bestond uit verschillende intraveneuze doses van 10 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met 15 maal de aanbevolen dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa (TNF- α) remmers. ATC-code: L04AB04

Yuflyma is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking van TNF door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren.

Adalimumab moduleert ook de biologische respons die wordt geïnduceerd of gereguleerd door TNF, waaronder wijzigingen in de concentraties van adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor leukocytenmigratie (ELAM-1, VCAM-1 en ICAM-1 met een IC50 van 0,1-0,2 nM).

Farmacodynamische effecten

Na behandeling met adalimumab werd er een snelle daling ten opzichte van baseline vastgesteld van de concentraties van de bij ontsteking optredende acutefase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)) en de sedimentatiesnelheid van de erythrocyten (ESR: erythrocyte sedimentation rate) en serumcytokinen (IL-6) bij patiënten met reumatoïde artritis. De serumwaarden van matrixmetalloproteïnases (MMP-1 en MMP-3), die voor de remodelering van het weefsel zorgen wat leidt tot kraakbeendestructie, waren eveneens verlaagd na toediening van adalimumab. Met adalimumab behandelde patiënten vertonen gewoonlijk een verbetering van de hematologische tekenen van chronische ontsteking.

Een snelle afname van de CRP-spiegels werd ook waargenomen bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en hidradenitis suppurativa na behandeling met adalimumab. Bij patiënten met de ziekte van Crohn werd een afname van het aantal cellen dat ontstekingsmarkers in de dikke darm tot expressie brengt waargenomen, waaronder een significante afname van de expressie van TNF α . Endoscopische onderzoeken van darmslijmvlies hebben mucosale genezing aangetoond bij patiënten die met adalimumab worden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen met reumatoïde artritis

Adalimumab is geëvalueerd bij meer dan 3.000 patiënten in alle klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis. De werkzaamheid en veiligheid van adalimumab werden beoordeeld in vijf

gerandomiseerde, dubbelblinde en goed gecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld.

In RA-onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥ 18 jaar oud waren, bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonde en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op eenmaal per week 10 tot 25 mg. Er werd gedurende 24 weken eenmaal per twee weken een dosis van 20, 40 of 80 mg adalimumab of placebo gegeven.

In RA-onderzoek II werden 544 patiënten geëvalueerd met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥ 18 jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per week, of eenmaal per twee weken, met de andere weken placebo, toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Andere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen waren niet toegestaan.

In RA-onderzoek III werden 619 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥ 18 jaar oud waren en een onvoldoende respons vertoonden op doseringen van 12,5 tot 25 mg methotrexaat of intolerant waren voor eenmaal per week 10 mg methotrexaat. In dit onderzoek waren er drie groepen. De eerste kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week injectie met placebo. De tweede kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week 20 mg adalimumab. De derde groep kreeg eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab en de andere week een placebo-injectie. Na voltooiing van de eerste 52 weken werden 457 patiënten opgenomen in een open-label extensiefase waarin 40 mg adalimumab/MTX eenmaal per twee weken werd toegediend tot maximaal 10 jaar.

In RA-onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten van ≥ 18 jaar met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis. De patiënten hadden ofwel nog geen antireumatische middelen gebruikt, ofwel konden hun bestaande antireumaticum blijven gebruiken op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine en/of goudzouten. De patiënten werden gerandomiseerd naar eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab of placebo gedurende een periode van 24 weken.

In RA-onderzoek V werden 799 methotrexaat-naïeve volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekte duur minder dan 9 maanden) geëvalueerd. Deze studie evalueerde de werkzaamheid van de combinatietherapie met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat, monotherapie met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken en monotherapie met methotrexaat voor vermindering van de klachten en symptomen en progressie van gewrichtsschade bij reumatoïde artritis gedurende 104 weken. Na voltooiing van de eerste 104 weken werden 497 patiënten opgenomen in een open-label extensiefase waarin 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken werd toegediend tot 10 jaar.

Het primaire eindpunt bij RA-onderzoeken I, II en III en het secundaire eindpunt bij RA-onderzoek IV was het percentage patiënten die een ACR20-respons bereikten in week 24 of 26. Het primaire eindpunt bij RA-onderzoek V was het percentage patiënten die een ACR50-respons bereikten in week 52. RA-onderzoeken III en V hadden een aanvullend primair eindpunt na 52 weken, namelijk vertraging van de ziekteprogressie (zoals waargenomen aan de hand van röntgenresultaten). RA-onderzoek III had ook een primair eindpunt met betrekking tot veranderingen in de kwaliteit van leven.

ACR-respons

Het percentage met adalimumab behandelde patiënten die een ACR20/50/70-respons bereikten was consistent bij RA-onderzoeken I, II en III. De resultaten voor de dosis van 40 mg eenmaal per twee weken zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7.
ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken
(percentage patiënten)

Respons	RA-onderzoek I ^{a**}		RA-onderzoek II ^{a**}		RA-onderzoek III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 maanden	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 maanden	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 maanden	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	4,5%	23,2%

^a RA-onderzoek I bij 24 weken, RA-onderzoek II bij 26 weken en RA-onderzoek III bij 24 en 52 weken

^b 40 mg adalimumab, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

^{**} p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

In RA-onderzoeken I-IV vertoonden alle afzonderlijke componenten van de ACR-responscriteria (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, beoordeling door arts en patiënt van de ziekteactiviteit en pijn, 'disability index'-scores (HAQ) en CRP-waarden (mg/dl)) een verbetering in week 24 of 26 in vergelijking met placebo. In RA onderzoek III bleven deze verbeteringen gedurende 52 weken gehandhaafd.

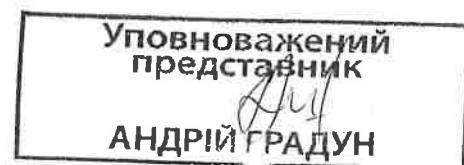
In de open-label extensie van RA-onderzoek III bleven bij de meeste patiënten die ACR-responders waren, de responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. 114 van de 207 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 5 jaar. Hiervan hadden 86 patiënten (75,4%) een ACR-respons van 20, 72 patiënten (63,2%) hadden een ACR-respons van 50 en 41 patiënten (36%) hadden een ACR-respons van 70. 81 van de 207 patiënten zetten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 64 patiënten (79,0%) een ACR-respons van 20, 56 patiënten (69,1%) hadden een ACR-respons van 50 en 43 patiënten (53,1%) hadden een ACR-respons van 70.

In RA-onderzoek IV was de ACR 20-respons van patiënten behandeld met adalimumab plus standaardbehandeling statistisch significant beter dan die van patiënten behandeld met placebo plus standaardbehandeling (p < 0,001).

In RA-onderzoeken I-IV bereikten met adalimumab behandelde patiënten reeds een tot twee weken na het begin van de behandeling statistisch significante ACR 20- en 50-responsen in vergelijking met placebo.

In RA-onderzoek V bij methotrexaat-naïeve patiënten met kort bestaande reumatoïde artritis leidde de combinatiebehandeling van adalimumab met methotrexaat tot een snellere en significant hogere ACR-respons dan met monotherapie met methotrexaat en monotherapie met adalimumab in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 8).

Tabel 8.
ACR-responsen in RA-onderzoek V
(percentage patiënten)



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

^a De p-waarde is afkomstig van de paarsgewijze vergelijking van behandeling met alleen methotrexaat en combinatietherapie met adalimumab en methotrexaat aan de hand van de Mann-Whitneytoets.

^b De p-waarde is afkomstig van de paarsgewijze vergelijking van behandeling met alleen adalimumab en combinatietherapie met adalimumab en methotrexaat aan de hand van de Mann-Whitneytoets

^c De p-waarde is afkomstig van de paarsgewijze vergelijking van behandeling met alleen adalimumab en behandeling met alleen methotrexaat aan de hand van de Mann-Whitneytoets.

In de open-label extensie van RA-onderzoek V, bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken gingen 170 patiënten door met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 154 patiënten (90,6%) een ACR-respons van 20, 127 patiënten (74,7%) hadden een ACR-respons van 50 en 102 patiënten (60,0%) hadden een ACR-respons van 70.

In week 52 behaalde 42,9% van de patiënten die behandeld werden met adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie klinische remissie (DAS28 (CRP) < 2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat-monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met adalimumab-monotherapie. De combinatietherapie met adalimumab/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de monotherapie met methotrexaat ($p < 0,001$) en adalimumab ($p < 0,001$) wat betreft het bereiken van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matige tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie-onderzoeken waren vergelijkbaar ($p = 0,447$). Van de 342 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar adalimumab-monotherapie of adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie en in de open-label extensiestudie kwamen, voltooiden 171 patiënten 10 jaar behandeling met adalimumab. Van deze patiënten werd bij 109 patiënten (63,7 %) klinische remissie gemeld na 10 jaar.

Radiografische respons

In RA-onderzoek III, waarin de met adalimumab behandelde patiënten een gemiddelde duur van reumatoïde artritis hadden van ongeveer 11 jaar, werd structurele gewrichtsschade radiografisch beoordeeld en uitgedrukt als een verandering in de aangepaste Totale Sharp Score (TSS) en de componenten daarvan, de erosiescore en gewrichtsspleetvernauwingscore (JSN). Adalimumab/methotrexaat-patiënten vertoonden minder radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 9).

In de open-label extensie van RA-onderzoek III bleef de remming van de progressie van structurele schade in een subgroep van patiënten gedurende 8 en 10 jaar gehandhaafd. 81 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 8 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 48 geen progressie van structurele schade,



gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline. 79 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 10 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 40 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline.

Tabel 9.
Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA-onderzoek III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg eenmaal per twee weken	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95% betrouwbaarheidsinterval ^b)	p-waarde
Totale Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosiescore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN-score ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a methotrexaat

^b 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab.

^c Gebaseerd op rank analyse

^d Gewrichtsspleetvernauwingsscore

In RA-onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste Totale Sharp Score (zie tabel 10).

Tabel 10.
Gemiddelde radiografische veranderingen in week 52 in RA-onderzoek V

	MTX n = 257 (95% betrouwbaarheids interval)	Adalimumab n = 274 (95% betrouwbaarheids interval)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% betrouwbaarheids interval)	p-waarde ^a	p-waarde ^b	p-waarde ^c
Totale Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosiescore	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-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

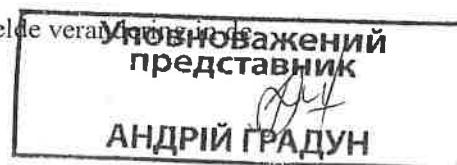
^a p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat-monotherapie en adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab-monotherapie en adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

^c p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab-monotherapie en methotrexaat-monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

Na 52 weken en 104 weken behandeling was het percentage patiënten zonder progressie (verandering vanaf baseline in de aangepaste Total Sharp Score $\leq 0,5$) significant hoger met adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie (respectievelijk 63,8% en 61,2%) in vergelijking met methotrexaat-monotherapie (respectievelijk 37,4% en 33,5%, $p < 0,001$) en adalimumab-monotherapie (respectievelijk 50,7%, $p < 0,002$ en 44,5%, $p < 0,001$).

In de open-label extensie van RA-onderzoek V was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste Totale Sharp Score $\leq 0,5$ significant hoger met adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie (respectievelijk 63,8% en 61,2%) in vergelijking met methotrexaat-monotherapie (respectievelijk 37,4% en 33,5%, $p < 0,001$) en adalimumab-monotherapie (respectievelijk 50,7%, $p < 0,002$ en 44,5%, $p < 0,001$).



aangepaste Total Sharp Score bij patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar methotrexaat-monotherapie, adalimumab-monotherapie en de adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9. Het bijbehorende percentage patiënten zonder radiografische progressie was respectievelijk 31,3%, 23,7% en 36,7%.

Kwaliteit van leven en lichamelijk functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en lichamelijk functioneren werden beoordeeld met behulp van de 'disability index' op de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goed gecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt in week 52 in RA-onderzoek III. Alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index' vanaf baseline tot maand 6 vergeleken met placebo en in RA-onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld in week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid zoals gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (RA-onderzoeken I, III, IV).

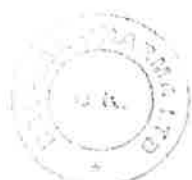
In RA-onderzoek III bleef de verbetering bij de meeste patiënten die verbetering in fysieke functie bereikten en hun behandeling voortzetten, gehandhaafd tot en met 520 weken (120 maanden) open-label behandeling. De verbetering van de kwaliteit van leven werd gemeten tot week 156 (36 maanden) en de verbetering bleef gehandhaafd gedurende die periode.

In RA-onderzoek V was de verbetering in de HAQ disability index en het fysieke gedeelte van de SF 36 groter ($p < 0,001$) voor adalimumab/methotrexaat-combinatietherapie *versus* methotrexaat-monotherapie en adalimumab-monotherapie in week 52, die behouden bleef tot week 104. Van de 250 patiënten die de open-label extensiestudie voltooiden, bleven verbeteringen in fysieke functie gehandhaafd tot en met 10 jaar behandeling.

Plaque psoriasis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaquepsoriasis ($\geq 10\%$ aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) en Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 of ≥ 10) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïnccludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasisonderzoek III) bestudeerd bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

In Psoriasisonderzoek I (REVEAL) werden 1.212 patiënten onderzocht binnen drie behandelperioden. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Na 16 weken behandeling gingen patiënten die ten minste een PASI 75-respons hadden bereikt (verbetering PASI-score van ten minste 75% ten opzichte van aanvang van het onderzoek), behandelperiode B in en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds $\geq$ PASI 75-respons hadden en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar actieve behandeling in behandelperiode A, werden opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode C naar ofwel 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken ofwel placebo voor nog eens 19 weken. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 18,9 en de Physician's Global Assessment (PGA-) score varieerde bij aanvang van het onderzoek van 'matig' (53% van de geïnccludeerde proefpersonen) tot 'ernstig' (41%) tot 'zeer ernstig' (6%).



In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab *versus* methotrexaat (MTX) en placebo vergeleken bij 271 patiënten. Patiënten kregen gedurende 16 weken ofwel placebo, een aanvangsdosis van 7,5 mg MTX en daarna dosisverhogingen tot aan week 12, met een maximale dosis van 25 mg ofwel een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis). Er zijn geen gegevens beschikbaar van vergelijking van adalimumab met MTX na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een $\geq$ PASI 50-respons bereikt hadden in week 8 en/of 12 kregen geen verdere dosisverhogingen. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 19,7 en de PGA-score varieerde van 'licht' (< 1%) tot 'matig' (48%) tot 'ernstig' (46%) tot 'zeer ernstig' (6%).

Alle patiënten die hadden deelgenomen aan fase 2 en fase 3 psoriasisonderzoeken kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een open-label extensieonderzoek, waarin adalimumab gedurende nog minimaal 108 additionele weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in Psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 11 en 12).

Tabel 11.
Psoriasisonderzoek I (REVEAL) – resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N = 398 n (%)	40 mg adalimumab eenmaal per twee weken N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: schoon/minimaal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond		
^b p < 0,001, adalimumab <i>versus</i> placebo		

Tabel 12.
Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) - resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	40 mg adalimumab eenmaal per twee weken N = 108 n (%)
$\geq$ 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: schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a p < 0,001 adalimumab <i>versus</i> placebo			
^b p < 0,001 adalimumab <i>versus</i> methotrexaat			
^c p < 0,01 adalimumab <i>versus</i> placebo			
^d p < 0,05 adalimumab <i>versus</i> methotrexaat			

In Psoriasisonderzoek I vertoonde 28% van de PASI 75-responders die in week 33 opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo in vergelijking met 5% van de responders die in dezelfde periode adalimumab bleven krijgen (p < 0,001) 'verlies van adequate respons' (PASI-score na week 33 en in of voor week 52 die resulteerde in een < PASI 50-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek met minimaal 6 punten toename in PASI-score in vergelijking met week 33). Van de patiënten die adequate respons verloren nadat ze opnieuw gerandomiseerd waren naar placebo en die vervolgens geïnccludeerd werden in de open-label extensiestudie, behaalde 38% (25/66) en 55% (36/66) opnieuw PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken van hervatte behandeling.

In totaal 233 PASI 75-responders in week 16 en week 33 werden gedurende 52 weken onafgebroken met adalimumab behandeld in Psoriasisonderzoek I en vervolgden het gebruik van adalimumab in het open-label-extensieonderzoek. PASI 75 en PGA schoon of minimaal responspercentages waren bij deze patiënten 74,7% respectievelijk 59,0% na een additionele 108 weken open-labelbehandeling (totaal van 160 weken). In een analyse waarin alle patiënten die stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid, of bij wie de dosering werd verhoogd, werden beschouwd als non-responders, waren de responspercentages van PASI 75 en PGA schoon of minimaal bij deze patiënten 69,6% respectievelijk 55,7% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken).

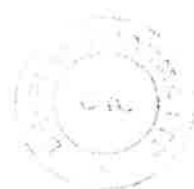
In totaal namen 347 stabiele responders deel aan een open-label extensieonderzoek waarin de behandeling werd onderbroken en vervolgens opnieuw werd gestart. Tijdens de onderbreking keerden de symptomen van psoriasis in de loop van de tijd terug met een mediane tijd tot terugkeer (verslechtering naar PGA 'matig' of 'slechter') van ongeveer 5 maanden. Geen van deze patiënten ervoer rebound gedurende de onderbreking. In totaal had 76,5% (218/285) van de patiënten die opnieuw werden behandeld een respons van PGA 'schoon' of 'minimaal' na 16 weken van herbehandeling, ongeacht of zij terugkeer van symptomen hadden ervaren gedurende de onderbreking (69,1% [123/178] en 88,8% [95/107] voor patiënten die wel respectievelijk geen terugkeer van symptomen hadden ervaren tijdens de onderbreking). Het geobserveerde veiligheidsprofiel gedurende herbehandeling was vergelijkbaar met dat van vóór de onderbreking.

In week 16 werden significante verbeteringen aangetoond in de DLQI (Dermatology Life Quality Index) ten opzichte van aanvang van het onderzoek in vergelijking met placebo (Onderzoeken I en II) en MTX (Onderzoek II). In Onderzoek I waren de verbeteringen in de lichamelijke en psychische samenvattingsscores van de SF-36 ook significant in vergelijking met placebo.

In een open-label-extensiestudie voor patiënten die vanwege een PASI-respons van minder dan 50% een dosisverhoging hadden gehad van 40 mg eenmaal per twee weken naar eenmaal per week 40 mg, behaalde 26,4% (92/349) en 37,8% (132/349) een PASI 75 respons na respectievelijk 12 en 24 weken.

Psoriasis Onderzoek III (REACH) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab *versus* placebo bij 72 patiënten met matige tot ernstige chronische plaquepsoriasis en hand- en/of voetsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 16 weken. Op week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen een PGA van 'schoon' of 'bijna schoon' voor handen en/of voeten in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen (respectievelijk 30,6% *versus* 4,3% [$P = 0,014$]).

Psoriasisonderzoek IV vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab *versus* placebo bij 217 volwassen patiënten met matige tot ernstige nagelpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 26 weken, gevolgd door open-label behandeling met adalimumab voor 26 additionele weken. Het nagelpsoriasis-onderzoek bevatte de Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), de Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) en de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (zie tabel 13). Behandeling met adalimumab toonde een voordeel aan bij patiënten met nagelpsoriasis met verschillende mate van aangodaan lichaamsoppervlak ($BSA \geq 10\%$ (60% van de patiënten) en $BSA < 10\%$ en $\geq 5\%$ (40% van de patiënten)).



Tabel 13.
Resultaten psoriasisonderzoek IV t.a.v. werkzaamheid in week 16, 26 en 52

Eindpunt	Week 16		Week 26		Week 52
	Placebogecontroleerd		Placebogecontroleerd		Open-label
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 109	adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0a	3,4	46,6a	65,0
PGA-F schoon/minimaal en ≥ twee gradaties verbetering (%)	2,9	29,7a	6,9	48,9a	61,3
Percentage wijziging in totale vingernagel- NAPSI (%)	-7,8	-44,2 a	-11,5	-56,2a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

Met adalimumab behandelde patiënten vertoonden statistisch significante verbeteringen in week 26 in vergelijking met placebo in de DLQI.

Ziekte van Crohn bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij meer dan 1.500 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn ('Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) ≥ 220 en ≤ 450) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Gelijktijdige vaste doses aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 80% van de patiënten bleef ten minste één van deze geneesmiddelen krijgen.

Inductie van klinische remissie (gedefinieerd als CDAI < 150) werd geëvalueerd in twee onderzoeken, CD-onderzoek I (CLASSIC I) en CD-onderzoek II (GAIN). In CD-onderzoek I werden 299 voor TNF-antagonisten naïeve patiënten gerandomiseerd naar één van vier behandelgroepen: placebo in week 0 en week 2, 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2, 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2, en 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2. In CD-onderzoek II werden 325 patiënten die geen respons meer hadden op of intolerant waren voor infliximab gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2 ofwel placebo in week 0 en 2. De primaire non-responders werden uitgesloten van de onderzoeken en daarom werden deze patiënten niet verder geëvalueerd.

Handhaving van klinische remissie werd geëvalueerd in CD-onderzoek III (CHARM). In CD-onderzoek III ontvingen 854 patiënten 80 mg open-label in week 0 en 40 mg in week 2. In week 4 werden patiënten gerandomiseerd naar 40 mg eenmaal per twee weken, 40 mg eenmaal per week, of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI ≥ 70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroïden was toegestaan na week 8.

Inductie van remissie en responspercentages in CD-onderzoek I en CD-onderzoek II worden weergegeven in tabel 14.

Tabel 14.
Inductie van klinische remissie en respons (percentage patiënten)



	CD-onderzoek I: Infliximab-naïeve patiënten			CD-onderzoek II: Infliximab-ervaren patiënten	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Week 4					
Klinische remissie	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinische respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-waarden zijn paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab *versus* placebo

*p < 0,001

**p < 0,01

Vergelijkbare remissiepercentages werden waargenomen voor het 160/80 mg en het 80/40 mg inductieschema in week 8 en bijwerkingen werden vaker waargenomen in de 160/80 mg groep.

In CD-onderzoek III had 58% (499/854) van de patiënten een klinische respons in week 4 en werd geanalyseerd in de primaire analyse. Van degenen die in week 4 een klinische respons hadden, was 48% eerder blootgesteld aan andere TNF-antagonisten. Handhaving van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 15. Klinische remissieresultaten bleven relatief constant onafhankelijk van eerdere blootstelling aan TNF-antagonisten.

Een statistisch significante daling van ziektegerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen werd waargenomen bij adalimumab in vergelijking met placebo in week 56.

Tabel 15.
Handhaving van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

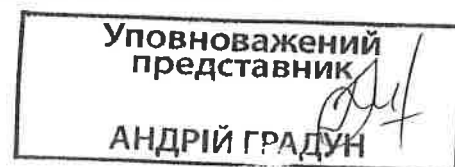
	Placebo	40 mg adalimumab eenmaal per twee weken	40 mg adalimumab eenmaal per week
Week 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patiënten in steroïdvrije remissie gedurende ≥ 90 dagen ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patiënten in steroïdvrije remissie gedurende ≥ 90 dagen ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

*p < 0,001 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab *versus* placebo

**p < 0,02 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab *versus* placebo

^a Van degenen die op baseline corticosteroïden kregen

Onder patiënten die geen respons hadden in week 4, had 43% van de patiënten op de onderhoudsdosering adalimumab een respons in week 12 in vergelijking met 30% van de patiënten op de onderhoudsdosering placebo. Deze resultaten duiden erop dat sommige patiënten die in week 4 nog geen respons hebben gehad, baat kunnen hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met week 12. Behandeling voortgezet tot na 12 weken resulteerde niet in significant meer responsen (zie rubriek 4.2).



117 van de 276 patiënten uit CD-onderzoek I en 272 van de 777 patiënten uit CD-onderzoeken II en III werden gevolgd gedurende minimaal 3 jaar open-label adalimumab-behandeling. Respectievelijk 88 en 189 patiënten bleven in medische remissie. Klinische respons (CR-100) werd gehandhaafd bij respectievelijk 102 en 233 patiënten.

Kwaliteit van leven

In CD-onderzoek I en CD-onderzoek II werd statistisch significante verbetering bereikt in de totale score van de ziektespecifieke Vragenlijst inflammatoire darmziekte (IBDQ) in week 4 bij patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 80/40 mg en 160/80 mg in vergelijking met placebo en dit werd waargenomen in week 26 en 56 in CD-onderzoek III evenals de adalimumab-behandelgroepen in vergelijking met de placebogroep.

Uveïtis bij volwassenen

De veiligheid en de werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis, uveïtis posterior en panuveïtis, in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (UV I en II), met uitsluiting van patiënten met geïsoleerde uveïtis anterior. Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. Gelijktijdige vaste doses van een niet-biologisch immunosuppressivum werden toegestaan.

In onderzoek UV I werden 217 patiënten geëvalueerd met actieve uveïtis ondanks behandeling met corticosteroïden (oraal prednison in een dosis van 10 tot 60 mg/dag). Alle patiënten kregen gedurende 2 weken een standaarddosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 15.

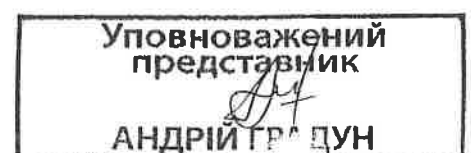
In onderzoek UV II werden 226 patiënten geëvalueerd met inactieve uveïtis die chronische behandeling met corticosteroïden (oraal prednison in een dosis van 10 tot 35 mg/dag) nodig hadden bij baseline om hun ziekte onder controle te houden. Vervolgens volgden de patiënten een verplicht afbouwschema met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 19.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide onderzoeken 'tijd tot falen van de behandeling'. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als een resultaat opgebouwd uit meerdere componenten gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer, mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH) en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

Patiënten die de onderzoeken UV I en UV II voltooid hadden, kwamen in aanmerking voor deelname aan een ongecontroleerd aanvullend langetermijnonderzoek met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. Patiënten mochten doorgaan met de studiemedicatie na week 78 totdat adalimumab voor hen beschikbaar was.

Klinische respons

Resultaten van beide onderzoeken toonden een statistisch significante vermindering van het risico op falen van de behandeling bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van patiënten die placebo kregen (zie tabel 16). Beide onderzoeken toonden een vroeg en aanhoudend effect van adalimumab aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 1).



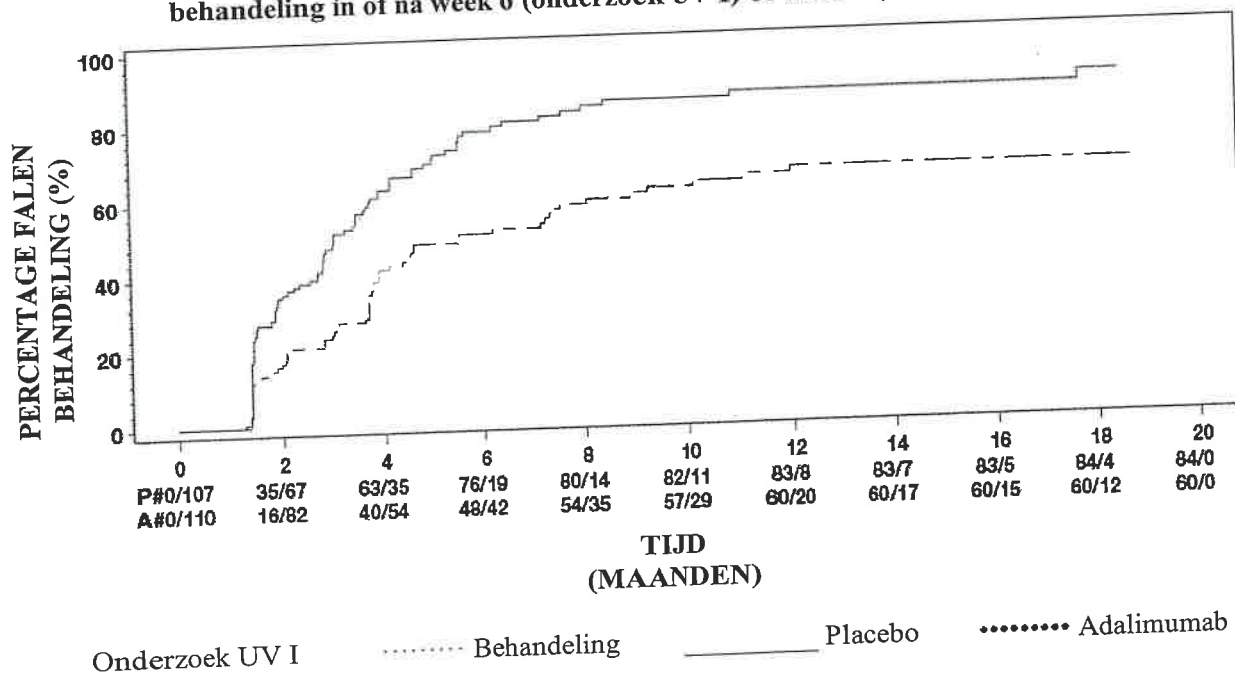
Tabel 16.
Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II

Analyse behandeling	N	Falen N (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR ^a	CI 95% voor HR ^a	p-waarde ^b
Tijd tot falen behandeling in of na week 6 in onderzoek UV I						
primaire analyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tijd tot falen behandeling in of na week 2 in onderzoek UV II						
primaire analyse (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

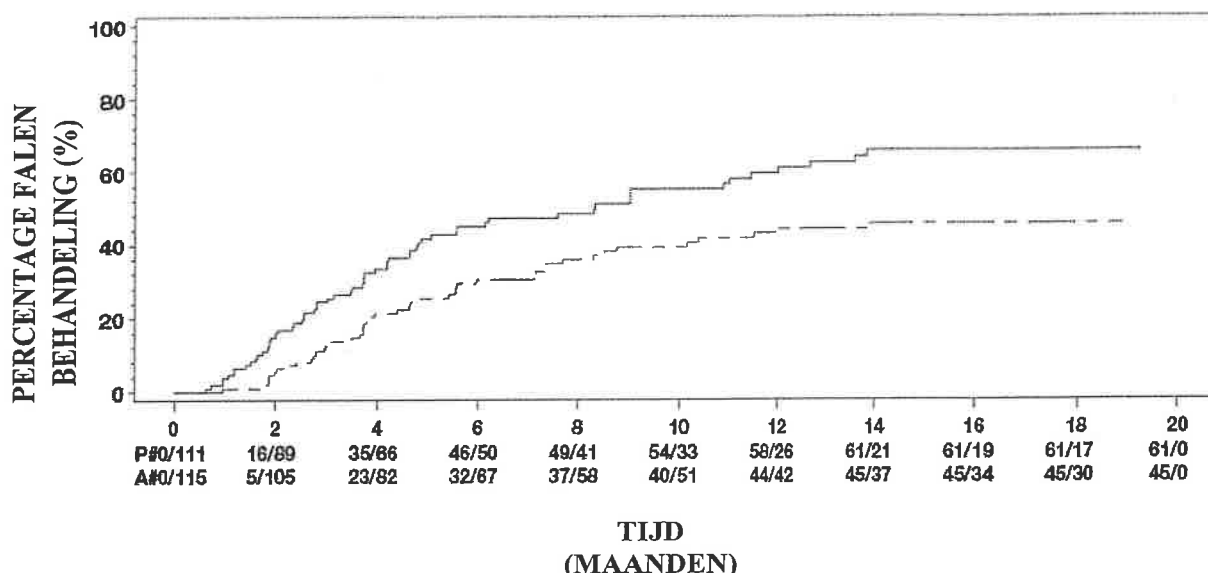
Opmerking: falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I), of in of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen van de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

- ^a HR van adalimumab *versus* placebo uit proportionele risicoregressie met behandeling als factor.
^b 2-zijdige p-waarde uit de log rank-test.
^c NE = niet te schatten. Bij minder dan de helft van de patiënten die risico liepen, trad een gebeurtenis op.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot het falen van de behandeling in of na week 6 (onderzoek UV I) of week 2 (onderzoek UV II)



Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН



Onderzoek UV II Behandeling _____ Placebo Adalimumab

Opmerking: P# = Placebo (aantal gebeurtenissen/aantal dat risico loopt); A# = Adalimumab (aantal gebeurtenissen/aantal dat risico loopt).

In onderzoek UV I werden statistisch significante verschillen ten gunste van adalimumab in vergelijking met placebo waargenomen voor elk onderdeel van falen van de behandeling. In onderzoek UV II werden statistisch significante verschillen alleen waargenomen voor gezichtsscherpte, maar waren de andere onderdelen getalsmatig in het voordeel van adalimumab.

Van de 424 proefpersonen die aan de ongecontroleerde langetermijnextensie van de onderzoeken UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of door complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie); zij werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 (74%) evalueerbare patiënten 78 weken open-label adalimumab behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer $\leq 0,5+$, mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH) $\leq 0,5+$) met een gelijktijdig toegediende dosis steroïd $\leq 7,5$ mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroïden latent. De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) was bij 88,6% van de ogen verbeterd of gehandhaafd (< 5 letters achteruitgang) in week 78. De gegevens na week 78 waren in het algemeen consistent met deze resultaten, maar het aantal deelnemende proefpersonen nam na deze tijd af. Van de patiënten die met het onderzoek stopten, stopte 18% wegens bijwerkingen en 8% wegens onvoldoende respons op behandeling met adalimumab.

Kwaliteit van leven

In beide klinische onderzoeken werden door de patiënt gemelde resultaten met betrekking tot gezichtsvermogen-gerelateerd functioneren gemeten op basis van de NEI VFQ-25. Adalimumab was getalsmatig in het voordeel voor het merendeel van de subscores, met statistisch significante gemiddelde verschillen voor algeheel gezichtsvermogen, pijn in het oog, dichtbij zien, geestelijke gezondheid en totaalscore in studie UV I en voor algeheel gezichtsvermogen en de geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren niet getalsmatig in het voordeel van adalimumab met betrekking tot kleurwaarneming in onderzoek UV I en met betrekking tot kleurwaarneming, perifeer zicht en dichtbij zien in onderzoek UV II.



Immunogeniciteit

Vorming van anti-adalimumab antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumab antilichamen en het optreden van bijwerkingen.

Bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar, werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 15,8% (27/171) van de patiënten die behandeld waren met adalimumab. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen was de incidentie 25,6% (22/86) in vergelijking met 5,9% (5/85) wanneer adalimumab tegelijk met methotrexaat werd gebruikt. Bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg, werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 7% (1/15) van de patiënten, deze patiënt kreeg gelijktijdig methotrexaat.

Bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 10,9% (5/46) van de patiënten die behandeld waren met adalimumab. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen was de incidentie 13,6% (3/22) in vergelijking met 8,3% (2/24) wanneer adalimumab tegelijk met methotrexaat werd gebruikt.

Patiënten in de onderzoeken I, II en III naar reumatoïde artritis werden gedurende de periode van 6 tot 12 maanden herhaaldelijk getest op anti-adalimumab antilichamen. In de belangrijkste onderzoeken werden anti-adalimumab antilichamen gevonden bij 5,5% (58/1053) van de met adalimumab behandelde patiënten, vergeleken met 0,5% (2/370) bij placebopatiënten. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen, bedroeg de incidentie 12,4%, vergeleken met 0,6% wanneer adalimumab werd gebruikt als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met juveniele psoriasis werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 5/38 (13%) van de proefpersonen die behandeld waren met 0,8 mg/kg adalimumab monotherapie.

Bij volwassen patiënten met psoriasis werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 77/920 (8,4%) van de proefpersonen die behandeld waren met adalimumab monotherapie.

Bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die langdurig met alleen adalimumab werden behandeld en tijdelijk de behandeling onderbraken in het kader van een onderzoek, was het aantal patiënten waarbij antilichamenvorming tegen adalimumab voorkwam na hervatten van de behandeling (11 van de 482 proefpersonen, 2,3%) vergelijkbaar met het aantal voorafgaand aan de onderbreking (11 van de 590 proefpersonen, 1,9%).

Bij patiënten met matig tot ernstig actieve juveniele ziekte van Crohn ontwikkelde zich bij 3,3% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab antilichamen tegen adalimumab.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 7/269 proefpersonen (2,6%).

Bij patiënten met niet-infectieuze uveïtis werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 4,8% (12/249) van de patiënten die waren behandeld met adalimumab.

Omdat immunogeniciteitsanalyses productspecifiek zijn, is een vergelijking van de antilichampercentages met die van andere producten niet van toepassing.

Pediatrische patiënten



Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in twee onderzoeken (pJIA I en II) bij kinderen met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of juveniele idiopathische artritis met een polyarticulair verloop, met een variëteit aan JIA aanvangstypes (meestal reumafactor negatief of positief, polyartritis en uitgebreide oligoartritis).

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase (OL LI) werden patiënten in twee groepen verdeeld, MTX (methotrexaat)-behandeld of niet-MTX-behandeld. Patiënten in het niet-MTX deel waren ofwel naïef voor MTX, of MTX was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gedisciplineerd. De doseringen van NSAID's en/of prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag of maximaal 10 mg/dag) die patiënten kregen, bleven stabiel. In de OL LI-fase kregen alle patiënten gedurende 16 weken eenmaal per twee weken 24 mg/m² tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase worden weergegeven in tabel 17.

Tabel 17.

Verdeling van patiënten naar leeftijd en tijdens de OL LI-fase ontvangen dosering adalimumab

Leeftijdsgroep	Aantal patiënten in de uitgangssituatie n (%)	Minimale, mediane en maximale dosering
4 tot en met 7 jaar	31 (18,1)	10, 20 en 25 mg
8 tot en met 12 jaar	71 (41,5)	20, 25 en 40 mg
13 tot en met 17 jaar	69 (40,4)	25, 40 en 40 mg

Patiënten met een ACR Pedi-30-respons in week 16 kwamen in aanmerking voor randomisatie naar de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna gedurende nog 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m² tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van $\geq 30\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie van ≥ 3 van de 6 ACR Pedi-kerncriteria, ≥ 2 actieve gewrichten, en verbetering van $> 30\%$ van niet meer dan 1 van de 6 criteria. Na 32 weken of bij opvlamming van de ziekte, kwamen patiënten in aanmerking om te worden geïncludeerd in de open-label extensiefase.

Tabel 18.

ACR Pedi 30-respons in het JIA-onderzoek

Stratum	MTX		Zonder MTX	
Fase				
OL-LI 16 weken				
ACR Pedi 30-respons (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultaten v.w.b. werkzaamheid				
Dubbelblind 32 weken	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/ MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Opvlammingen van de ziekte aan het eind van de 32 weken ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c

Stratum	MTX		Zonder MTX	
Fase				
Mediane tijd tot opvlamming van de ziekte	> 32 weken	20 weken	> 32 weken	14 weken

^a ACR Pedi 30/50/70-responsen waren in week 48 significant hoger dan bij met placebo behandelde patiënten

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Onder degenen die een respons hadden in week 16 ($n=144$) bleven de ACR Pedi 30/50/70/90 responsen tot een periode van zes jaar behouden in de open-label extensiefase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende het gehele onderzoek. In totaal werden 19 deelnemers, waarvan 11 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 4 tot en met 12 jaar waren en 8 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 13 tot en met 17 jaar waren, 6 jaar of langer behandeld.

In het algemeen was de respons beter en ontwikkelden minder patiënten antilichamen bij behandeling met de combinatie van adalimumab en MTX in vergelijking met alleen adalimumab. Op basis van deze resultaten wordt aanbevolen om Yuflyma in combinatie met MTX te gebruiken en als monotherapie bij patiënten voor wie MTX-gebruik ongewenst is (zie rubriek 4.2).

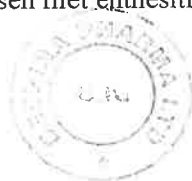
pJIA II

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een open-label, multicenter onderzoek bij 32 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg) met matig tot ernstig actieve polyarticulaire JIA. De patiënten kregen 24 mg/m² lichaamsoppervlak (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg om de week als enkele dosis via subcutane injectie gedurende ten minste 24 weken. Tijdens het onderzoek gebruikten de meeste kinderen gelijktijdig MTX; het gebruik van corticosteroïden of NSAID's werd minder gerapporteerd.

In week 12 en week 24 was de ACR Pedi 30 respons respectievelijk 93,5% en 90,0%, gebruikmakend van de benadering van waargenomen data. De verhouding kinderen met ACR Pedi 50/70/90 in week 12 en week 24 was respectievelijk 90,3%/61,3%/38,7% en 83,3%/73,3%/36,7%. Onder degenen die een respons hadden (ACR Pedi 30) in week 24 ($n=27$ van de 30 patiënten), werd de ACR Pedi 30 respons behouden gedurende tot 60 weken tijdens de OLE-fase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende deze periode. In totaal werden 20 proefpersonen behandeld gedurende 60 weken of langer.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrie patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis-gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per twee weken of 24 mg/m² lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 40 mg of placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label (OL) periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m² BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per twee weken ontvingen. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwelling niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane procentuele verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (mediane procentuele verandering -50,0%) in patiënten in de placebogroep. Gedurende de OL-periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de adalimumab groep die nog deel uitmaakten van de studie. Hoewel niet statistisch significant, vertoonde de meerderheid van de patiënten klinische verbetering in secundaire eindpunten zoals aantal plaatsen met enthesitis, aantal pijnlijke gewrichten



(TJC), aantal gezwollen gewrichten (SJC), ACR Pedi 50-respons en ACR Pedi 70-respons.

Juvenile plaquepsoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaquepsoriasis (gedefinieerd als PGA ≥ 4 of $> 20\%$ aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) of $> 10\%$ aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) met erg dikke laesies of PASI ≥ 20 of ≥ 10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle was gebracht met topicale therapie en heliotherapie of lichttherapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 40 mg), 0,4 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 20 mg) of eenmaal per week 0,1–0,4 mg/kg methotrexaat (tot 25 mg). In week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrespons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 19.
Juvenile plaquepsoriasis - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: schoon/minimaal ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = methotrexaat ^b p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX ^c p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		

Bij patiënten die een PASI 75 of PGA van 'schoon' of 'minimaal' hadden bereikt, werd de behandeling gestaakt tot maximaal 36 weken en zij werden gemonitord op verlies van ziektecontrole (d.w.z. verergering van PGA met minimaal 2 gradaties). Patiënten werden vervolgens opnieuw behandeld met 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken gedurende 16 additionele weken en de waargenomen responspercentages tijdens herbehandeling waren vergelijkbaar met die tijdens de voorafgaande dubbelblinde periode: PASI 75 respons van 78,9% (15 van de 19 patiënten) en PGA 'schoon' of 'minimaal' van 52,6% (10 van de 19 patiënten).

In de open-labelperiode van het onderzoek werden de PASI 75 en PGA 'schoon' of 'minimaal' responsen gehandhaafd gedurende maximaal 52 extra weken zonder nieuwe veiligheidsbevindingen.

Juvenile ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en onderhoudsbehandeling met doseringen afhankelijk van het lichaamsgewicht (< 40 kg of ≥ 40 kg) te beoordelen bij 192 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, met matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn gedefinieerd als de Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30 . Patiënten dienden een ontoereikende respons te hebben gehad op conventionele behandeling voor de ziekte van Crohn (waaronder een corticosteroïde en/of een immunomodulator). Patiënten konden ook eerder respons hebben verloren op of intolerant zijn geworden voor infliximab.

Alle patiënten kregen open-label inductiebehandeling met een dosering gebaseerd op hun lichaamsgewicht bij baseline: 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2 voor patiënten ≥ 40 kg en respectievelijk 80 mg en 40 mg voor patiënten < 40 kg.

26 X03 2025

37



Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien in tabel 20.

Tabel 20. Onderhoudsdoseringsschema

Gewicht patiënt	Lage dosis	Standaarddosering
< 40 kg	10 mg eenmaal per twee weken	20 mg eenmaal per twee weken
≥ 40 kg	20 mg eenmaal per twee weken	40 mg eenmaal per twee weken

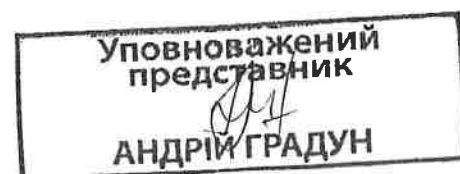
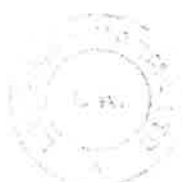
Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek was klinische remissie in week 26, gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10.

Percentages klinische remissie en klinische respons (gedefinieerd als reductie in PCDAI-score van ten minste 15 punten ten opzichte van baseline) zijn weergegeven in tabel 21. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immunomodulatoren zijn weergegeven in tabel 22.

Tabel 21.
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
PCDAI klinische remissie en respons

	Standaarddosering 40/20 mg eenmaal per twee weken N = 93	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per twee weken N = 95	p-waarde*
Week 26			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
Week 52			
Klinische remissie	33,3%	23,2%	0,100
Klinische respons	41,9%	28,4%	0,038
* p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering.			



Tabel 22.
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
Discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie

	Standaarddosering 40/20 mg eenmaal per twee weken	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per twee weken	p-waarde ¹
Stopzetten van corticosteroïden	N = 33	N = 38	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Stopzetten van immuunmodulerende middelen	N = 60	N = 57	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie³	N = 15	N = 21	
Week 26	46,7%	38,1%	0,608
Week 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.

² Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden stopgezet in of na week 26 na besluit van de onderzoeker wanneer de proefpersoon voldeed aan het klinische responscriterium

³ gedefinieerd als het sluiten van alle fistels die vanaf baseline gedurende ten minste 2 opeenvolgende bezoeken na baseline draineerden

In beide behandelgroepen werden statistisch significante toenames (verbeteringen) in Body Mass Index en groeisnelheid vanaf baseline tot week 26 en week 52 waargenomen.

In beide behandelgroepen werden ook statistisch en klinisch significante verbeteringen in de parameters voor de kwaliteit van leven vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n=100) uit het onderzoek bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn namen deel aan een open-label langetermijnextensieonderzoek. Na 5 jaar adalimumabtherapie bleef 74,0% (37/50) van de 50 patiënten die nog in de studie zaten in klinische remissie en 92,0% (46/50) van de patiënten hielden een klinische respons per PCDAI.

Juveniele uveïtis

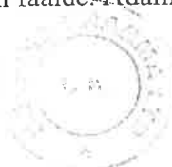
De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 90 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot < 18 jaar met actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveïtis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien < 30 kg) of 40 mg adalimumab (indien ≥ 30 kg) om de twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

Het primaire eindpunt was 'tijd tot falen van de behandeling'. De criteria voor falen van de behandeling waren verergering of aanhoudend uitblijven van verbetering van de oogontsteking, gedeeltelijke verbetering met optreden van aanhoudende oculaire comorbiditeiten of verergering van oculaire comorbiditeiten, niet-toegestaan gebruik van gelijktijdige medicatie, en langdurige opschorting van de behandeling.

Klinische respons

Adalimumab vertraagde de tijd tot falen van de behandeling significant in vergelijking met placebo (zie figuur 2, $p < 0,0001$ op basis van log rank-test). De mediane tijd tot falen van de behandeling was 24,1 weken voor met placebo behandelde proefpersonen, terwijl de mediane tijd tot falen van de behandeling voor met adalimumab behandelde proefpersonen niet kon worden bepaald omdat de behandeling bij minder dan de helft van deze proefpersonen faalde. Adalimumab toonde een

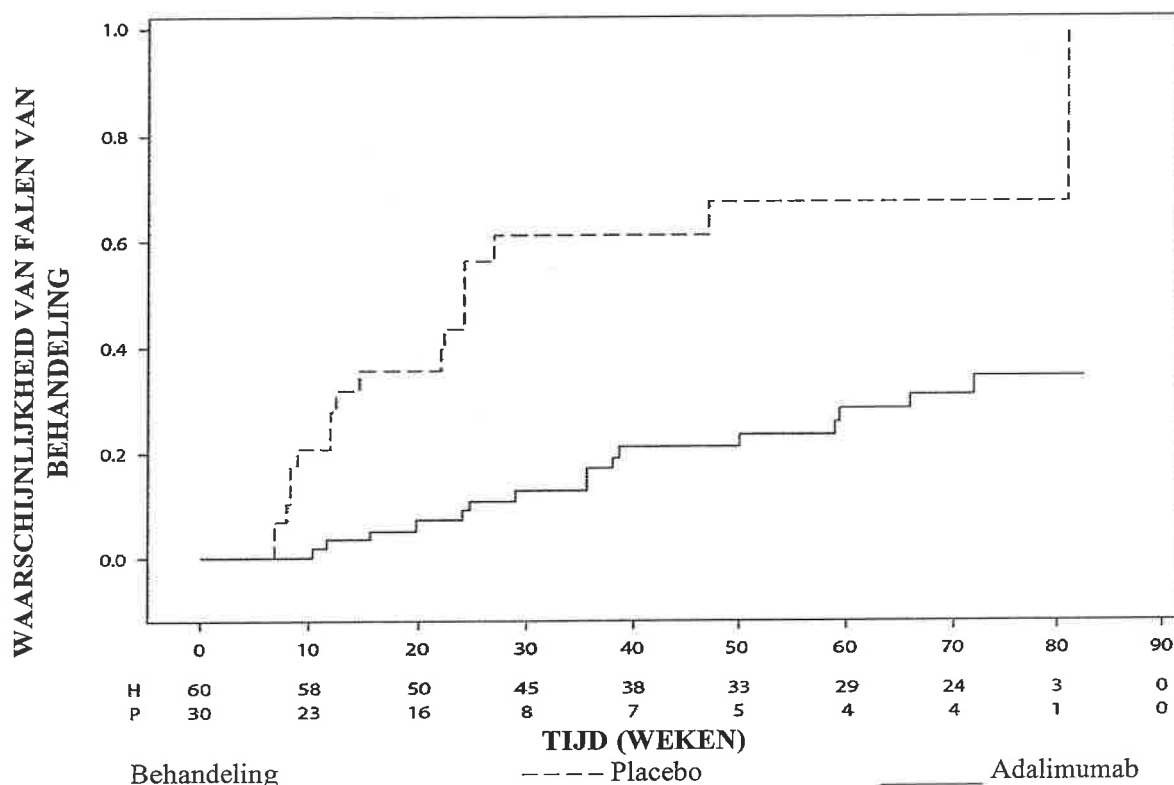
29 X08 2025



**Уповноважений
представник**
[Handwritten signature]
АНДРІЙ ГРАДУН

significante vermindering van het risico op falen van de behandeling van 75% ten opzichte van placebo, zoals blijkt uit de hazard ratio (HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot falen van de behandeling in het onderzoek naar pediatrische uveïtis



Opmerking: NB: P = Placebo (aantal met risico); A = Adalimumab (aantal met risico).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar was de gemiddelde steady-state dalconcentratie (waarden gemeten van week 20 tot week 48) van adalimumab in serum $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Bij patiënten met polyarticulaire JIA in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg die 24 mg/m² adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties (waarden gemeten in week 24) van adalimumab in serum $8,8 \pm 6,6$ µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $11,8 \pm 4,3$ µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 0,8 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrische patiënten met chronische plaquepsoriasis was de gemiddelde $\pm$ SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

Bij pediatrische patiënten met matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn was de open-label adalimumab inductiedosering respectievelijk 160/80 mg of 80/40 mg in week 0 en week 2, afhankelijk van of het lichaamsgewicht meer of minder dan 40 kg was. In week 4 werden patiënten op basis van hun lichaamsgewicht 1:1 gerandomiseerd naar ofwel de standaarddosering (40/20 mg eenmaal per twee weken) ofwel de lage dosering (20/10 mg eenmaal per twee weken) onderhoudsbehandelingsgroep. De gemiddelde ($\pm$ SD) in week 4 bereikte dalconcentraties voor adalimumab in serum waren $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ voor patiënten ≥ 40 kg (160/80 mg) en $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ voor patiënten < 40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde ($\pm$ SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ en voor de groep met lage dosering $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$. De gemiddelde dalconcentraties werden gedurende 52 weken gehandhaafd bij patiënten die voortgezette behandeling met adalimumab eenmaal per twee weken kregen. Bij patiënten voor wie de dosering werd verhoogd van eenmaal per twee weken naar een wekelijkse dosering waren de gemiddelde ($\pm$ SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, wekelijks) en $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, wekelijks).

De blootstelling aan adalimumab bij patiënten met juveniele uveïtis werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij pediatriche patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Er zijn geen klinische blootstellingsgegevens beschikbaar betreffende het gebruik van de oplaaddosis bij kinderen jonger dan 6 jaar. De voorspelde blootstellingen duiden erop dat in de afwezigheid van methotrexaat een oplaaddosis kan leiden tot een initiële toename in de systemische blootstelling.

Relatie tussen blootstelling en respons bij pediatriche patiënten

Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten met JIA (pJIA en ERA) is een relatie tussen blootstelling en respons vastgesteld tussen plasmaconcentraties en ACR Pedi 50-respons. De schijnbare plasmaconcentratie van adalimumab die de helft van de maximale waarschijnlijkheid van een ACR Pedi 50-respons (EC_{50}) geeft, was 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Relaties tussen blootstelling en respons voor de adalimumabconcentratie en effectiviteit bij pediatriche patiënten met ernstige chronische plaquepsoriasis werden vastgesteld voor PASI 75 respectievelijk PGA schoon of minimaal. PASI 75 en PGA schoon of minimaal namen toe bij toenemende concentraties adalimumab, beide met een vergelijkbare schijnbare EC_{50} van ongeveer 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI respectievelijk 0,4-47,6 en 1,9-10,5).

Volwassenen

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt. De gemiddelde geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken bedroeg 64%. Na een enkele intraveneuze dosis van 0,25 tot 10 mg/kg waren de concentraties dosisafhankelijk. Na doseringen van 0,5 mg/kg (~ 40 mg), varieerde de klaring van 11 tot 15 ml/uur, het verdelingsvolume (V_{ss}) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg circa twee weken. De adalimumab-concentraties in het synoviavocht van verschillende patiënten met reumatoïde artritis varieerden van 31 tot 96% van die in serum.

Na subcutane toediening van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis (RA) waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties respectievelijk circa 5 $\mu\text{g/ml}$ (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9 $\mu\text{g/ml}$ (met gelijktijdig methotrexaat). De



dalwaarden voor adalimumab in serum in een steady-state-toestand namen na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per week bij benadering evenredig met de dosering toe.

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5 µg/ml gedurende behandeling met monotherapie adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij de oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 5,5 µg/ml gedurende de inductieperiode. Bij een oplaaddosis van 160 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 80 mg adalimumab in week 2 worden dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml gedurende de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 7 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg adalimumab kregen.

Bij volwassen patiënten met uveïtis resulteerde een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0, gevolgd door 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken vanaf week 1, in een gemiddelde steady-state concentratie van ongeveer 8 tot 10 µg/ml.

Populatie-farmacokinetische en farmacokinetische/farmacodynamische modellering en simulatie voorspelden een vergelijkbare blootstelling aan en effectiviteit van adalimumab bij patiënten die behandeld werden met 80 mg eenmaal per twee weken in vergelijking met 40 mg eenmaal per week (inclusief volwassen patiënten met RA, HS, UC, CD of PsO, adolescente patiënten met HS en pediatrische patiënten ≥ 40 kg met CD en UC).

Eliminatie

Populatie-farmacokinetische analyses met gegevens van meer dan 1.300 RA-patiënten gaven een trend te zien in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, leken geslacht en leeftijd een minimaal effect te hebben op de adalimumab-klaring. Er zijn lagere serumconcentraties vrij adalimumab (niet gebonden aan anti-adalimumab antilichamen, AAA) waargenomen bij patiënten met meetbare AAA's.

Lever- of nierinsufficiëntie

Adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciale risico's aan voor mensen, uitgaande van onderzoek van de toxiciteit bij enkele dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering en de genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-aper met 0, 30 en 100 mg/kg (9-17 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden noch carcinogeniciteitsonderzoeken, noch een standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, omwille van het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit met knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur
Natriumacetaat-trihydraat
Glycine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Een enkele voorgevulde spuit met Yuflyma kan worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 25 °C gedurende een periode van maximaal 31 dagen. De voorgevulde spuit moet tegen licht worden beschermd en moet worden weggegooid wanneer deze niet binnen de periode van 31 dagen wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Yuflyma 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (glas van type I) met zuigerstopper (bromobutylrubber) en een naald met een naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Verpakkingen met:

- 1 voorgevulde spuit (0,2 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes.
- 2 voorgevulde spuiten (0,2 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

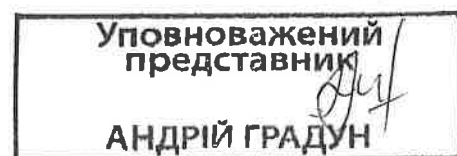
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd kantoorgebouw B torony
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN



Yuflyma 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

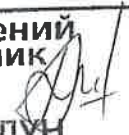
Переклад короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Градун Андрій)	До реєстраційного посвідчення № <u>UA/21071/04/01</u> від <u>03.12.2025</u>
--	---

Додаток 1

Коротка характеристика лікарського засобу

28 ЖОВ 2025



Уповноважений представник  АНДРІЙ ГРАДУН
--

Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявити нову інформацію щодо безпеки. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції. Див. розділ 4.8 щодо того, як повідомляти про побічні реакції.

1. Назва лікарського засобу

Юфліма 20 мг розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

2. Якісний та кількісний склад

Юфліма 20 мг розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

Кожен попередньо заповнений шприц об'ємом 0,2 мл для одноразового введення містить 20 мг адалімумабу.

Адалімумаб — це рекомбінантне людське моноклональне антитіло, що виробляється в клітинах яєчників китайського хом'яка.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. Фармацевтична форма

Розчин для ін'єкцій (ін'єкція)

Прозорий або злегка опалесцентний, безбарвний або блідо-коричневий розчин.

4. Клінічні особливості

4.1 Терапевтичні показання

Ювенільний ревматоїдний артрит

Поліартикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит

Юфлима у комбінації з метотрексатом показана для лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у пацієнтів віком від 2 років, які мали недостатню відповідь на один або декілька протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання (DMARD). Юфлиму можна застосовувати як монотерапію у разі непереносимості метотрексату або коли продовження лікування метотрексатом недоцільне (щодо ефективності монотерапії див. розділ 5.1). Адалімумаб не вивчався у пацієнтів віком до 2 років.

Ентезит-асоційований артрит

Юфлима показана для лікування активного артриту, пов'язаного з ентезитами, у пацієнтів віком від 6 років, які мали недостатню відповідь на стандартну терапію або не переносять її (див. розділ 5.1).

Бляшковий псоріаз у дітей

Юфлима показана для лікування важкого хронічного бляшкового псоріазу у дітей та підлітків віком від 4 років, які мали недостатню відповідь на місцеву терапію та фототерапію або є невідповідними кандидатами на неї.

Хвороба Крона у дітей

28 ЖОВ 2025

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Юфлима показана для лікування хвороби Крона середнього та важкого ступеня у дітей віком від 6 років, які не відповіли на традиційну терапію, включаючи первинну дієтотерапію та кортикостероїди та/або імуномодулятори, або які не переносять таку терапію чи мають протипоказання до неї.

Увеїт у дітей

Юфлима показана для лікування хронічного неінфекційного переднього увеїту у дітей віком від 2 років, які мали недостатню відповідь на традиційну терапію або не переносять її, або яким традиційна терапія протипоказана.

4.2 Спосіб застосування та дози

Лікування препаратом Юфліма має розпочинатися та контролювати лікар-спеціаліст, який має досвід діагностики та лікування захворювань, для яких показана Юфліма. Офтальмологам рекомендується проконсультуватися з відповідним спеціалістом перед початком лікування препаратом Юфліма (див. розділ 4.4). Пацієнтам, які отримують Юфліму, слід надати Картку-пам'ятку для пацієнта.

Після належного навчання техніці ін'єкцій пацієнти можуть самостійно робити ін'єкції препарату Юфліма, якщо їхній лікар визначить це доцільно, та за необхідності під медичним наглядом.

Під час лікування препаратом Юфліма слід оптимізувати інші супутні препарати (наприклад, кортикостероїди та/або імуномодуючі засоби).

Дозування

Педіатрична популяція

Ювенільний ревматоїдний артрит

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит з 2-річного віку

Рекомендована доза препарату Юфліма для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 років розраховується на основі маси тіла (Таблиця 1). Юфліму вводять кожні два тижні шляхом підшкірної ін'єкції.

Таблиця 1. Дозування препарату Юфліма для пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом

Вага пацієнта	Режим дозування
від 10 кг до < 30 кг	20 мг кожні два тижні
≥ 30 кг	40 мг кожні два тижні

Наявні дані свідчать про те, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Слід ретельно переглянути доцільність продовження терапії, якщо пацієнт не реагує протягом цього періоду часу.

Немає відповідного застосування адаліумабу пацієнтам віком до 2 років за цим показанням.

Юфліма може бути доступна в інших формах залежно від індивідуальних потреб лікування.

Артрит, пов'язаний з ентезитами

28 ЖОВ 2025

3

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Рекомендована доза препарату Юфлима для пацієнтів з артритом, пов'язаним з ентезитами, від 6 років розрахована на основі маси тіла (таблиця 2). Юфлима вводиться кожні два тижні шляхом підшкірної ін'єкції.

Таблиця 2. Дозування препарату Юфлима для пацієнтів з артритом, пов'язаним з ентезитами

Вага пацієнта	Режим дозування
від 15 кг до < 30 кг	20 мг кожні два тижні
≥ 30 кг	40 мг кожні два тижні

Адаліумаб не досліджувався у пацієнтів віком до 6 років з артритом, пов'язаним з ентезитами.

Юфлима може бути доступна в інших формах залежно від індивідуальних потреб лікування.

Бляшковий псоріаз у дітей

Рекомендована доза препарату Юфлима для пацієнтів із бляшковим псоріазом віком від 4 до 17 років розраховується на основі маси тіла (таблиця 3). Юфлима вводиться шляхом підшкірної ін'єкції.

Таблиця 3. Дозування препарату Юфлима для дітей з бляшковим псоріазом

Вага пацієнта	Режим дозування
від 15 кг до < 30 кг	Початкова доза 20 мг, потім 20 мг кожні два тижні, починаючи через тиждень після першої дози
≥ 30 кг	Початкова доза 40 мг, потім 40 мг кожні два тижні, починаючи через тиждень після першої дози

Продовження терапії понад 16 тижнів слід ретельно розглянути у пацієнта, який не реагує на лікування протягом цього періоду.

Якщо показано повторне лікування адаліумабом, слід дотримуватися вищезазначених рекомендацій щодо дози та тривалості лікування.

Безпека адаліумабу у дітей з бляшковим псоріазом оцінювалася в середньому протягом 13 місяців.

Немає відповідного застосування адаліумабу дітям віком до 4 років за цим показанням.

Юфлима може бути доступна в інших формах залежно від індивідуальних потреб лікування.

Хвороба Крона у дітей

Рекомендована доза препарату Юфлима для пацієнтів із хворобою Крона віком від 6 до 17 років розраховується на основі маси тіла (таблиця 4). Юфлима вводиться шляхом підшкірної ін'єкції.

Таблиця 4. Доза адаліумабу для дітей з хворобою Крона

Вага пацієнта	Індукційна доза	Підтримуюча доза, починаючи з 4-го тижня
< 40 кг	• 40 мг на 0-му тижні та 20 мг на 2-му тижні У разі потреби у швидшій відповіді на терапію, враховуючи, що ризик побічних ефектів може бути вищим при застосуванні вищої індукційної дози, можна використовувати таку дозу: • 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні	20 мг кожні два тижні
≥ 40 кг	• 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні У разі потреби у швидшій відповіді на терапію, враховуючи, що ризик побічних ефектів може бути вищим при застосуванні вищої індукційної дози, можна використовувати таку дозу: • 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні	40 мг кожні два тижні

Пацієнтам, які не відчують достатньої відповіді, може бути корисним збільшення дози:

- < 40 кг: 20 мг щотижня
- ≥ 40 кг: 40 мг щотижня або 80 мг через тиждень

Слід ретельно розглянути питання про продовження терапії у пацієнта, який не реагує на лікування до 12-го тижня.

Немає відповідного застосування адаліумабу дітям віком до 6 років за цим показанням.

Юфлима може бути доступна в інших формах залежно від індивідуальних потреб лікування.

Дитячий увеїт

Рекомендована доза препарату Юфлима для дітей віком від 2 років з увеїтом розрахована на основі маси тіла (Таблиця 5). Юфлиму вводять підшкірно.

При дитячому увеїті немає досвіду лікування адаліумабом без супутнього лікування метотрексатом.

Таблиця 5. Дозування препарату Юфлима для дітей з увеїтом

Вага пацієнта	Режим дозування
< 30 кг	20 мг кожні два тижні в комбінації з метотрексатом
≥ 30 кг	40 мг кожні два тижні в комбінації з метотрексатом

На початку терапії препаратом Юфліма навантажувальна доза 40 мг для пацієнтів < 30 кг або 80 мг для пацієнтів ≥ 30 кг може бути введена за один тиждень до початку



179

терапії. Клінічні дані щодо застосування навантажувальної дози адалімумабу у дітей віком < 6 років відсутні (див. розділ 5.2).

Немає відповідного застосування адалімумабу дітям віком до 2 років за цим показанням.

Рекомендується щорічно оцінювати користь та ризик продовження тривалого лікування (див. розділ 5.1).

Юфлима може бути доступна в інших формах залежно від індивідуальних потреб лікування.

Порушення функції нирок та/або печінки

Адалімумаб не досліджувався у цих групах пацієнтів. Рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Спосіб застосування

Юфлима вводиться шляхом підшкірної ін'єкції. Повна інструкція із застосування наведена в листівці-вкладці.

Юфлима доступна в інших дозуваннях та формах випуску.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Активний туберкульоз або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис, та опортуністичні інфекції (див. розділ 4.4).

Помірна та тяжка серцева недостатність (клас III/IV за NYHA) (див. розділ 4.4).

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи щодо застосування

Відстежуваність

Для покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко зафіксувати назву та номер партії введеного препарату.

Інфекції

Пацієнти, які приймають антагоністи ФНП, більш схильні до серйозних інфекцій. Порушення функції легень може збільшити ризик розвитку інфекцій. Тому пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом щодо інфекцій, включаючи туберкульоз, до, під час та після лікування препаратом Юфліма. Оскільки виведення адалімумабу може тривати до чотирьох місяців, спостереження слід продовжувати протягом усього цього періоду.

Лікування препаратом Юфліма не слід розпочинати пацієнтам з активними інфекціями, включаючи хронічні або локалізовані інфекції, доки інфекції не будуть контрольовані. У пацієнтів, які контактували з туберкульозом, та пацієнтів, які подорожували до регіонів з високим ризиком туберкульозу або ендемічних мікозів, таких як гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз або бластомікоз, слід врахувати ризик та користь лікування препаратом Юфліма перед початком терапії (див. *Інші опортуністичні інфекції*).

Пацієнти, у яких під час лікування препаратом Юфліма розвивається нова інфекція, повинні перебувати під пильним наглядом та проходити повне діагностичне обстеження протягом

препарату Юфліма слід припинити, якщо у пацієнта розвивається нова серйозна інфекція або сепсис, і слід розпочати відповідну антимікробну або протигрибкову терапію, доки інфекція не буде взята під контроль. Лікарям слід бути обережними, розглядаючи можливість застосування препарату Юфліма пацієнтам з рецидивуючими інфекціями в анамнезі або з супутніми захворюваннями, які можуть схилити пацієнтів до інфекцій, включаючи супутнє застосування імуносупресивних препаратів.

Серйозні інфекції

У пацієнтів, які отримували адаліумаб, повідомлялося про серйозні інфекції, включаючи сепсис, спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибовими, паразитарними, вірусними або іншими опортуністичними інфекціями, такими як лістеріоз, легіонельоз та пневмоцистна пневмонія.

Інші серйозні інфекції, що спостерігалися в клінічних випробуваннях, включають пневмонію, пієлонефрит, септичний артрит та сепсис. Повідомлялося про госпіталізацію або летальні наслідки, пов'язані з інфекціями.

Туберкульоз

У пацієнтів, які отримували адаліумаб, повідомлялося про випадки туберкульозу, включаючи реактивацію та новий випадок туберкульозу. Повідомлення включали випадки легеневого та позалегового (тобто дисемінованого) туберкульозу.

Перед початком терапії препаратом Юфліма всі пацієнти повинні пройти обстеження на наявність як активної, так і неактивної («латентної») туберкульозної інфекції. Це обстеження повинно включати детальну медичну оцінку анамнезу туберкульозу пацієнта або можливого попереднього контакту з людьми з активним туберкульозом, а також попередньої та/або поточної імуносупресивної терапії. Усім пацієнтам слід проводити відповідні скринінгові тести (наприклад, туберкулінову шкірну пробу та рентген грудної клітки) (можуть застосовуватися місцеві рекомендації). Рекомендується фіксувати проведення та результати цих тестів у Картці пам'яті для пацієнта. Лікарям, що призначають препарат, нагадують про ризик хибнонегативних результатів туберкулінової шкірної проби, особливо у тяжкохворих пацієнтів або пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Якщо діагностовано активний туберкульоз, терапію препаратом Юфліма не слід розпочинати (див. розділ 4.3).

У всіх описаних нижче ситуаціях слід дуже ретельно зважити співвідношення користі та ризику терапії.

Якщо є підозра на латентний туберкульоз, слід проконсультуватися з лікарем, який має досвід лікування туберкульозу.

Якщо діагностовано латентний туберкульоз, перед початком лікування препаратом Юфліма необхідно розпочати відповідне лікування з профілактичної протитуберкульозної терапії відповідно до місцевих рекомендацій.

Застосування профілактичного протитуберкульозного лікування також слід розглянути перед початком лікування препаратом Юфліма пацієнтам з кількома або значними факторами ризику туберкульозу, незважаючи на негативний тест на туберкульоз, а також пацієнтам з латентним

або активним туберкульозом в анамнезі, у яких неможливо підтвердити адекватний курс лікування.

Незважаючи на профілактичне лікування туберкульозу, у пацієнтів, які отримували адаліумаб, спостерігалися випадки реактивації туберкульозу. У деяких пацієнтів, які успішно пройшли лікування від активного туберкульозу, туберкульоз знову розвинувся під час лікування адаліумабом.

Пацієнтам слід порадити звернутися за медичною допомогою, якщо під час або після терапії препаратом Юфліма виникнуть ознаки/симптоми, що свідчать про туберкульозну інфекцію (наприклад, постійний кашель, виснаження/втрата ваги, субфебрилітет, млявість).

Інші опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримували адаліумаб, спостерігалися опортуністичні інфекції, включаючи інвазивні грибкові інфекції. Ці інфекції не завжди виявлялися у пацієнтів, які приймали антагоністи ФНП, що призводило до затримки у відповідному лікуванні, іноді з летальними наслідками.

У пацієнтів, у яких розвиваються такі ознаки та симптоми, як лихоманка, нездужання, втрата ваги, пітливість, кашель, задишка та/або легеневі інфільтрати чи інші серйозні системні захворювання з супутнім шоком або без нього, слід підозрювати інвазивну грибкову інфекцію, і застосування препарату Юфліма слід негайно припинити. Діагностика та призначення емпіричної протигрибкової терапії цим пацієнтам повинні проводитися після консультації з лікарем, який має досвід лікування пацієнтів з інвазивними грибовими інфекціями.

Реактивація гепатиту В

У пацієнтів, які отримують антагоніст ФНП, включаючи адаліумаб, і є хронічними носіями цього вірусу (тобто мають позитивний результат на поверхневий антиген), спостерігалася реактивація гепатиту В. Деякі випадки мали летальний наслідок. Пацієнтам слід пройти тест на інфекцію HBV перед початком лікування препаратом Юфліма. Пацієнтам з позитивним результатом тесту на інфекцію гепатиту В рекомендується консультація лікаря, який має досвід лікування гепатиту В.

Носіїв HBV, які потребують лікування препаратом Юфліма, слід ретельно спостерігати на наявність ознак та симптомів активної HBV-інфекції протягом усієї терапії та протягом кількох місяців після її завершення. Адекватні дані щодо лікування пацієнтів, які є носіями HBV, противірусною терапією у поєднанні з терапією антагоністами TNF для запобігання реактивації HBV відсутні. У пацієнтів, у яких розвивається реактивація HBV, прийом препарату Юфліма слід припинити та розпочати ефективну противірусну терапію з відповідним підтримуючим лікуванням.

Неврологічні події

Антагоністи ФНП, включаючи адаліумаб, у рідкісних випадках пов'язували з появою або загостренням клінічних симптомів та/або рентгенологічними ознаками демієлінізуючих захворювань центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз та неврит зорового нерва, а також периферичних демієлінізуючих захворювань, включаючи синдром Гійєна-Барре. Лікарям слід бути обережними, розглядаючи застосування препарату Юфліма пацієнтам з уже існуючими або нещодавно виниклими демієлінізуючими захворюваннями центральної або периферичної нервової системи; слід розглянути питання

28 ЖОВ 2025

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

прийому препарату Юфліма, якщо розвинувся будь-який з цих розладів. Відомий зв'язок між проміжним увеїтом та центральними демієлінізуючими розладами. Неврологічне обстеження слід проводити пацієнтам з неінфекційним проміжним увеїтом до початку терапії препаратом Юфліма та регулярно під час лікування для оцінки наявності вже існуючих або розвиваючихся центральних демієлінізуючих розладів.

Алергічні реакції

Серйозні алергічні реакції, пов'язані з адалімумабом, були рідкісними під час клінічних випробувань. Несерйозні алергічні реакції, пов'язані з адалімумабом, були рідкісними під час клінічних випробувань. Після введення адалімумабу надходили повідомлення про серйозні алергічні реакції, включаючи анафілаксію. У разі виникнення анафілактичної реакції або іншої серйозної алергічної реакції, введення препарату Юфліма слід негайно припинити та розпочати відповідну терапію.

Імуносупресія

У дослідженні за участю 64 пацієнтів з ревматоїдним артритом, яких лікували адалімумабом, не було виявлено ознак пригнічення гіперчутливості уповільненого типу, зниження рівня імуноглобулінів або зміни кількості ефektorних Т-, В-, NK-клітин, моноцитів/макрофагів та нейтрофілів.

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні захворювання

У контрольованих частинах клінічних випробувань антагоністів ФНП спостерігалось більше випадків злоякісних новоутворень, включаючи лімфому, у пацієнтів, які отримували антагоніст ФНП, порівняно з контрольною групою пацієнтів. Однак цей випадок був рідкісним. У післяреєстраційному періоді у пацієнтів, які отримували антагоніст ФНП, повідомлялося про випадки лейкемії. Існує підвищений фоновий ризик лімфоми та лейкемії у пацієнтів з ревматоїдним артритом із тривалим, високоактивним запальним захворюванням, що ускладнює оцінку ризику. З огляду на сучасні знання, не можна виключити можливий ризик розвитку лімфом, лейкемії та інших злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували антагоніст ФНП.

У післяреєстраційний період серед дітей, підлітків та молодих людей (до 22 років), які отримували лікування антагоністами ФНП (початок терапії $\leq$ 18 років), включаючи адалімумаб, повідомлялося про злоякісні новоутворення, деякі з яких призвели до летального результату. Приблизно половина випадків була лімфомами. Інші випадки представляли собою різноманітні злоякісні новоутворення, зокрема рідкісні злоякісні новоутворення, зазвичай пов'язані з імуносупресією. Ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків, які отримували лікування антагоністами ФНП, не можна виключити.

У пацієнтів, які отримували адалімумаб, у постмаркетинговий період були виявлені рідкісні випадки гепатопленальної Т-клітинної лімфоми. Цей рідкісний тип Т-клітинної лімфоми має дуже агресивний перебіг захворювання та зазвичай призводить до летального результату. Деякі з цих гепатопленальних Т-клітинних лімфом при застосуванні адалімумабу виникали у молодих дорослих пацієнтів, які одночасно отримували азатіоприн або 6-меркаптопурин, що застосовуються для лікування запальних захворювань кишечника. Потенційний ризик при застосуванні комбінації азатіоприну або 6-меркаптопурину та препарату Юфліма слід ретельно враховувати. Ризик розвитку гепатопленальної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів, які отримували Юфліма, не можна виключити (див. розділ 4.8).

Не проводилося жодних досліджень за участю пацієнтів із злоякісними новоутвореннями в анамнезі або тих, у кого лікування адалімумабом продовжується після розвитку злоякісного новоутворення. Таким чином, слід бути особливо обережними, розглядаючи можливість лікування препаратом Юфліма цих пацієнтів (див. розділ 4.8).

Усіх пацієнтів, а особливо пацієнтів з інтенсивною імуносупресивною терапією в анамнезі або пацієнтів з псоріазом, які проходили PUVA-терапію в анамнезі, слід обстежити на наявність немеланомного раку шкіри до та під час лікування препаратом Юфліма. Також повідомлялося про випадки меланоми та карциноми клітин Меркеля у пацієнтів, які отримували антагоністи ФНП, включаючи адалімумаб (див. розділ 4.8).

У дослідницькому клінічному дослідженні, що оцінювало застосування іншого антагоніста TNF, інфліксимабу, у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) середнього та тяжкого ступеня, у пацієнтів, які отримували інфліксимаб, було зареєстровано більше злоякісних новоутворень, переважно в легенях або голові та шийі, порівняно з контрольною групою. Усі пацієнти мали в анамнезі сильне куріння. Тому слід бути обережними при застосуванні будь-якого антагоніста TNF у пацієнтів з ХОЗЛ, а також у пацієнтів з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень через сильне куріння.

Згідно з наявними даними, невідомо, чи впливає лікування адалімумабом на ризик розвитку дисплазії або раку товстої кишки. Усі пацієнти з виразковим колітом, які мають підвищений ризик розвитку дисплазії або раку товстої кишки (наприклад, пацієнти з тривалим виразковим колітом або первинним склерозуючим холангітом), або які мали в анамнезі дисплазію або рак товстої кишки, повинні проходити скринінг на дисплазію через регулярні проміжки часу до початку терапії та протягом усього перебігу захворювання. Це обстеження має включати колоноскопію та біопсію відповідно до місцевих рекомендацій.

Гематологічні реакції

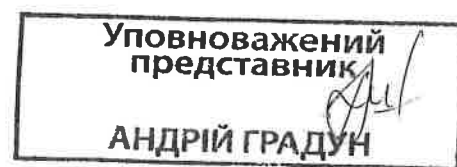
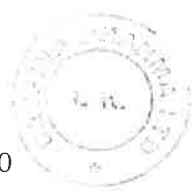
Повідомлялося про рідкісні випадки панцитопенії, включаючи апластичну анемію, при застосуванні антагоністів ФНП. Повідомлялося про побічні ефекти з боку гематологічної системи, включаючи медично значущу цитопенію (наприклад, тромбоцитопенію, лейкопенію), при застосуванні адалімумабу. Усім пацієнтам слід порадижити негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них під час лікування препаратом Юфліма виникнуть ознаки та симптоми, що свідчать про дискразію крові (наприклад, стійка лихоманка, синці, кровотеча, блідість). Слід розглянути питання про припинення терапії препаратом Юфліма у пацієнтів з підтвердженими значними гематологічними порушеннями.

Вакцинації

Подібні антитіліні відповіді на стандартну 23-валентну пневмококову вакцину та тривалентну вакцинацію проти вірусу грипу спостерігалися в дослідженні за участю 226 дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували адалімумаб або плацебо. Дані щодо вторинної передачі інфекції живими вакцинами у пацієнтів, які отримували адалімумаб, відсутні.

Рекомендується, щоб пацієнти дитячого віку, якщо це можливо, пройшли всі щеплення відповідно до чинних рекомендацій щодо імунізації перед початком терапії препаратом Юфліма.

26 XOB 2025



Пацієнтам, які приймають Юфліму, можна робити одночасні щеплення, за винятком живих вакцин. Введення живих вакцин (наприклад, вакцини БЦЖ) немовлятам, які отримували адаліумаб внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 5 місяців після останньої ін'єкції адаліумабу матір'ю під час вагітності.

Застійна серцева недостатність

У клінічному дослідженні з іншим антагоністом ФНП спостерігалось погіршення застійної серцевої недостатності та збільшення смертності внаслідок застійної серцевої недостатності. Також повідомлялося про випадки погіршення застійної серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували адаліумаб. Юфліму слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легкою серцевою недостатністю (клас I/II за NYHA). Юфліму протипоказано застосовувати при серцевій недостатності середнього та тяжкого ступеня (див. розділ 4.3). Лікування препаратом Юфліма необхідно припинити пацієнтам, у яких розвиваються нові або погіршуються симптоми застійної серцевої недостатності.

Аутоімунні процеси

Лікування препаратом Юфліма може призвести до утворення аутоімунних антитіл. Вплив тривалого лікування адаліумабом на розвиток аутоімунних захворювань невідомий. Якщо у пацієнта після лікування препаратом Юфліма розвиваються симптоми, що свідчать про вовчакоподібний синдром, і він має позитивний результат на антитіла проти дволанцюгової ДНК, подальше лікування препаратом Юфліма не слід проводити (див. розділ 4.8).

Супутнє застосування біологічних DMARD або антагоністів TNF

У клінічних дослідженнях спостерігалися серйозні інфекції при одночасному застосуванні анакінри та іншого антагоніста TNF, етанерцепту, без додаткової клінічної користі порівняно з монотерапією етанерцептом. Через характер побічних ефектів, що спостерігаються при комбінованій терапії етанерцептом та анакінрою, подібна токсичність може також виникати внаслідок комбінації анакінри та інших антагоністів TNF. Тому комбінація адаліумабу та анакінри не рекомендується (див. розділ 4.5).

Супутнє застосування адаліумабу з іншими біологічними базисними протиревматичними препаратами (наприклад, анакінрою та абатацептом) або іншими антагоністами ФНП не рекомендується через можливе підвищений ризик інфекцій, включаючи серйозні інфекції, та інші потенційні фармакологічні взаємодії (див. розділ 4.5).

Хірургія

Існує обмежений досвід безпеки хірургічних процедур у пацієнтів, які отримують адаліумаб. Тривалий період напіввиведення адаліумабу слід враховувати, якщо планується хірургічне втручання. Пацієнта, якому потрібне хірургічне втручання під час прийому препарату Юфліма, слід ретельно спостерігати на наявність інфекцій та вживати відповідних заходів. Існує обмежений досвід безпеки у пацієнтів, які перенесли артропластику під час прийому адаліумабу.

Непрохідність тонкої кишки

Відсутність відповіді на лікування хвороби Крона може свідчити про наявність фіксованої фіброзної стриктури, яка може потребувати хірургічного лікування. Наявні дані свідчать про те, що адаліумаб не погіршує стан і не викликає стриктур.

Люди похилого віку

Частота серйозних інфекцій серед пацієнтів віком понад 65 років, які отримували адаліумаб (3,7%), була вищою, ніж у пацієнтів віком до 65 років (1,5%). Деякі з них мали летальний наслідок. Особливу увагу слід приділяти ризику інфекцій при лікуванні людей похилого віку.

Педіатрична популяція

Див. розділ «Вакцинація» вище.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 0,2 мл, тобто фактично «не містить натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Адаліумаб вивчали у пацієнтів з ревматоїдним артритом, поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та псоріатичним артритом, які приймали адаліумаб як монотерапію, а також у тих, хто одночасно приймав метотрексат. Утворення антитіл було меншим при застосуванні адаліумабу разом з метотрексатом порівняно із застосуванням як монотерапії. Застосування адаліумабу без метотрексату призвело до збільшення утворення антитіл, збільшення кліренсу та зниження ефективності адаліумабу (див. розділ 5.1).

Комбінація адаліумабу та анакінри не рекомендується (див. розділ 4.4 «Одночасне застосування біологічних базисних протиревматичних препаратів (DMARD) або антагоністів TNF»).

Комбінація адаліумабу та абатацепту не рекомендується (див. розділ 4.4 «Одночасне застосування біологічних базисних протиревматичних препаратів (DMARD) або антагоністів TNF»).

4.6 Фертильність, вагітність та лактаціяЖінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід розглянути можливість використання адекватної контрацепції для запобігання вагітності та продовжувати її використання протягом щонайменше п'яти місяців після останнього курсу лікування препаратом Юфліма.

Вагітність

Велика кількість (приблизно 2100) проспективно зібраних даних про вагітності, що зазнали впливу адаліумабу та призвели до народження живої дитини з відомими результатами, включаючи понад 1500 випадків впливу протягом першого триместру, не вказує на збільшення частоти вад розвитку у новонароджених.

У проспективному когортному реєстрі було включено 257 жінок з ревматоїдним артритом (РА) або хворобою Крона (ХК), які отримували адаліумаб принаймні протягом першого триместру вагітності, та 120 жінок з РА або ХК, які не отримували адаліумаб. Первинною кінцевою точкою була поширеність основних вроджених вад розвитку при народженні. Частота вагітностей, що закінчилися принаймні однією живонародженою дитиною з основним вродженим дефектом, становила 6/69 (8,7%) у жінок з РА, які отримували адаліумаб, та 5/74 (6,8%) у жінок з РА, які не отримували лікування (нескоригований ВП 1,31; 95% ДІ 0,38-4,52).

та 16/152 (10,5%) у жінок з ХК, які отримували адаліумаб, та 3/32 (9,4%) у жінок з ХК, які не отримували лікування (нескоригований ВШ 1,14, 95% ДІ 0,31-4,16). Скоригований коефіцієнт ризику (ВШ) (з урахуванням відмінностей на початковому рівні) становив 1,10 (95% ДІ 0,45–2,73) для ревматоїдного артриту та хвороби Крона разом. Не було виявлено суттєвих відмінностей між жінками, які отримували адаліумаб, та жінками, які не отримували лікування, щодо вторинних кінцевих точок: спонтанні викидні, незначні вроджені вади, передчасні пологи, розмір плоду при народженні та серйозні або опортуністичні інфекції, а також не повідомлялося про мертвонародження чи злоякісні новоутворення. Інтерпретація даних може бути змінена через методологічні обмеження дослідження, включаючи невеликий розмір вибірки та нерандомізований дизайн.

У дослідженні токсичності для розвитку, проведеному на мавпах, не було виявлено ознак материнської токсичності, ембріотоксичності чи тератогенності. Доклінічні дані щодо постнатальної токсичності адаліумабу відсутні (див. розділ 5.3).

Через пригнічення TNF α , адаліумаб, що застосовується під час вагітності, може впливати на нормальну імунну відповідь у новонароджених. Адаліумаб слід застосовувати під час вагітності лише за необхідності.

Адаліумаб може проникати через плаценту в сироватку крові немовлят, народжених жінками, які отримували адаліумаб під час вагітності. Отже, ці немовлята можуть мати підвищений ризик інфекції. Введення живих вакцин (наприклад, вакцини БЦЖ) немовлятам, які отримували адаліумаб внутрішньоутробно, не рекомендується протягом 5 місяців після останньої ін'єкції адаліумабу матір'ю під час вагітності.

Грудне вигодовування

Обмежена інформація з опублікованої літератури свідчить про те, що адаліумаб екскретується в грудне молоко в дуже низьких концентраціях, а адаліумаб присутній у грудному молоці в концентраціях від 0,1% до 1% від рівня в сироватці крові матері. При пероральному застосуванні білки імуноглобуліну G піддаються кишковому протеолізу та мають низьку біодоступність. Впливу на новонароджених/немовлят, яких годують груддю, не очікується. Отже, Юфліма може застосовуватися під час грудного вигодовування.

Фертильність

Доклінічні дані щодо впливу адаліумабу на фертильність відсутні.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Юфліма може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Після застосування Юфліми можуть виникнути запаморочення та порушення зору (див. розділ 4.8).

4.8 Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Адаліумаб вивчали у 9506 пацієнтів у рамках основних контрольованих та відкритих досліджень тривалістю до 60 місяців або довше. Ці дослідження включали пацієнтів з ревматоїдним артритом з короткочасним та тривалим перебігом захворювання, ювенільним ідіопатичним артритом (поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та моноартикулярним ідіопатичним артритом), а також пацієнтів з аксіальним спондилоартритом (анкілозуючим спондилоартритом).

спондилітом та аксіальним спондилоартритом без рентгенологічних ознак АС), псоріатичним артритом, хворобою Крона, виразковим колітом, псоріазом, гнійним гідраденітом та увеїтом. В основних контрольованих дослідженнях взяли участь 6089 пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 3801 пацієнт, який отримував плацебо або активний препарат порівняння протягом контрольованого періоду.

Частка пацієнтів, які припинили лікування через побічні ефекти під час подвійно сліпої контрольованої частини основних досліджень, становила 5,9% для пацієнтів, які приймали адаліумаб, та 5,4% для пацієнтів контрольної групи.

Найчастіше повідомляються про побічні реакції, такі як інфекції (такі як назофарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів та синусит), реакції у місці ін'єкції (еритема, свербіж, кровотеча, біль або набряк), головний біль та біль у кістково-м'язовому апараті.

Повідомлялося про серйозні побічні реакції на адаліумаб. Антагоністи TNF, такі як адаліумаб, впливають на імунну систему, і їх застосування може вплинути на захист організму від інфекцій та раку.

Також при застосуванні адаліумабу повідомлялося про випадки смертельних та небезпечних для життя інфекцій (включаючи сепсис, опортуністичні інфекції та туберкульоз), реактивації HBV та різних злоякісних новоутворень (включаючи лейкемію, лімфому та HSTCL).

Також повідомлялося про серйозні гематологічні, неврологічні та аутоімунні реакції. До них належать рідкісні випадки панцитопенії, апластичної анемії, центральних та периферичних демієлінізуючих подій, а також повідомлення про вовчак, стани, пов'язані з вовчаком, та синдром Стівенса-Джонсона.

Педіатрична популяція

Загалом, побічні ефекти у дітей були подібними за частотою та типом до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

Табличний перелік побічних реакцій

Наведений нижче перелік побічних реакцій базується на досвіді клінічних випробувань та постмаркетинговому досвіді, і відображено за класами систем органів та частотою у Таблиці 6 нижче: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); та невідомі (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі частоти побічні ефекти представлені в порядку зменшення серйозності. Додано найвищу частоту, що спостерігається серед різних показань. Зірочка (*) з'являється у колонці СОК, якщо додаткову інформацію можна знайти в інших місцях у розділах 4.3, 4.4 та 4.8.

Таблиця 6

Побічні реакції

Клас системи органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії*	Дуже поширений	Інфекції дихальних шляхів (включаючи інфекції нижніх та верхніх дихальних шляхів, пневмонію, синусит, фарингіт, назофарингіт та пневмонію, спричинену герпесвірусом)

	Звичайний	Системні інфекції (включаючи сепсис, кандидоз та грип), кишкові інфекції (включаючи вірусний гастроентерит), інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи пароніхію, целюліт, імпетиго, некротичний фасцит та оперізувальний лишай), інфекції вуха, інфекції ротової порожнини (включаючи простий герпес, герпес ротової порожнини та інфекції зубів), інфекції репродуктивних шляхів (включаючи вульвовагінальну мікотичну інфекцію), інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), грибові інфекції, інфекції суглобів
	Незвичайне	Неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт), опортуністичні інфекції та туберкульоз (включаючи кокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та інфекцію, спричинену комплексом <i>Mycobacterium avium</i>), бактеріальні інфекції, інфекції очей, дивертикуліт ¹⁾
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)*	Звичайний	Рак шкіри, крім меланоми (включаючи базальноклітинну карциному та плоскоклітинну карциному), доброякісне новоутворення
	Незвичайне	Лімфома**, новоутворення солідних органів (включаючи рак молочної залози, новоутворення легень та новоутворення щитоподібної залози), меланома**
	Рідкісний	Лейкемія ¹⁾
	Невідомо	Гепатопленічна Т-клітинна лімфома ¹⁾ Меркель-клітинна карцинома (нейроендокринна карцинома шкіри) ¹⁾ , Саркома Капоші
Розлади крові та лімфатичної системи*	Дуже поширений	Лейкопенія (включаючи нейтропенію та агранулоцитоз), анемія
	Звичайний	Лейкоцитоз, тромбоцитопенія
	Незвичайне	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
	Рідкісний	Панцитопенія

Розлади імунної системи*	Звичайний	Гіперчутливість, алергії (включаючи сезонну алергію)
	Незвичайне	Саркоїдоз ¹⁾ , васкуліт
	Рідкісний	Анафілаксія ¹⁾
Порушення обміну речовин та харчування	Дуже поширений	Підвищений рівень ліпідів
	Звичайний	Гіпокаліємія, підвищення рівня сечової кислоти, порушення рівня натрію в крові, гіпокальціємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, зневоднення
Психіатричні розлади	Звичайний	Зміни настрою (включаючи депресію), тривога, безсоння
Розлади нервової системи*	Дуже поширений	Головний біль
	Звичайний	Парестезії (включаючи гіпестезію), мігрень, компресія нервових корінців
	Незвичайне	Порушення мозкового кровообігу ¹⁾ , тремор, нейропатія
	Рідкісний	Розсіяний склероз, демієлінізуючі захворювання (наприклад, неврит зорового нерва, синдром Гійєна-Барре) ¹⁾
Захворювання очей	Звичайний	Порушення зору, кон'юнктивіт, блефарит, набряк очей
	Незвичайне	Диплопія
Розлади вуха та лабіринту	Звичайний	Запаморочення
	Незвичайне	Глухота, шум у вухах
Серцеві розлади*	Звичайний	Тахікардія
	Незвичайне	Інфаркт міокарда ¹⁾ , аритмія, застійна серцева недостатність
	Рідкісний	Зупинка серця
Судинні розлади	Звичайний	Гіпертензія, припливи, гематома
	Незвичайне	Аневризма аорти, оклюзія судинної артерії, тромбофлебіт
	Звичайний	Астма, задишка, кашель

Уповноважен
представник

АНДРІЙ ГРАДУ

29 ЖОВ 2025

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади*	Незвичайне	Легенева емболія ¹⁾ , інтерстиціальне захворювання легень, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмоніт, плевральний випіт ¹⁾
	Рідкісний	Легеневий фіброз ¹⁾
Шлунково-кишкові розлади	Дуже поширений	Біль у животі, нудота та блювота
	Звичайний	Шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, синдром сухого горла
	Незвичайне	Панкреатит, дисфагія, набряк обличчя
	Рідкісний	Перфорація кишечника ¹⁾
Гепатобіліарні розлади*	Дуже поширені	Підвищені печінкові ферменти
	Незвичайне	Холецистит та жовчнокам'яна хвороба, стеатоз печінки, підвищення рівня білірубіну
	Рідкісний	Гепатит реактивація гепатиту В ¹⁾ аутоімунний гепатит ¹⁾
	Невідомо	Печінкова недостатність ¹⁾
Розлади шкіри та підшкірної тканини	Дуже поширені	Висип (включаючи ексfolіативний висип)
	Звичайний	Погіршення або новий початок псоріазу (включаючи долонно-підшовний пустульозний псоріаз) ¹⁾ , кропив'янка, синці (включаючи пурпуру), дерматит (включаючи екзему), оніхоклазій, гіпергідроз, алопеція ¹⁾ , свербіж
	Незвичайне	Нічна пітливість, рубець
	Рідкісний	Багатоформна еритема ¹⁾ , синдром Стівенса-Джонсона ¹⁾ , ангіоневротичний набряк ¹⁾ , шкірний васкуліт ¹⁾ ліхеноїдна шкірна реакція ¹⁾
	Невідомо	Погіршення симптомів дерматоміозиту ¹⁾
	Дуже поширений	Біль у м'язах та суглобах

26 ЖОВ 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУК

Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Звичайний	М'язові спазми (включаючи підвищення рівня креатинфосфокінази в крові)
	Незвичайне	Рабдоміоліз, системний червоний вовчак
	Рідкісний	Вовчакоподібний синдром ¹⁾
Розлади нирок та сечовивідних шляхів	Звичайний	Порушення функції нирок, гематурія
	Незвичайне	Ніктурія
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз	Незвичайне	Імпотенція
Загальні розлади та реакції у місці введення*	Дуже поширені	Реакція в місці ін'єкції (включаючи еритему в місці ін'єкції)
	Звичайний	Біль у грудях, набряк, пірексія ¹⁾
	Незвичайне	Запалення
Розслідування*	Звичайний	Порушення згортання крові та кровотечі (включаючи подовження активованого часткового тромбопластинового часу), позитивний тест на аутоантитіла (включаючи антитіла до дволанцюгової ДНК), підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові
	Невідомо	Збільшення ваги ²⁾
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	Звичайний	Порушення загоєння

* додаткову інформацію можна знайти в розділах 4.3, 4.4 та 4.8

** включаючи відкриті розширені дослідження

¹⁾ включаючи дані спонтанних повідомлень

²⁾ Середня зміна ваги від початкового рівня для адаліумабу коливалася від 0,3 кг до 1,0 кг за показаннями для дорослих порівняно з (мінус) -0,4 кг до 0,4 кг для плацебо протягом періоду лікування 4-6 місяців. Збільшення ваги на 5-6 кг також спостерігалось в довгострокових розширених дослідженнях із середнім періодом експозиції приблизно 1-2 роки без контрольної групи, особливо у пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом. Механізм цього ефекту незрозумілий, але може бути пов'язаний з протизапальною дією адаліумабу.

Увеїт

Профіль безпеки для пацієнтів з увеїтом, які отримували адаліумаб кожні два тижні, відповідав відомому профілю безпеки адаліумабу.

Опис окремих побічних реакцій

Реакції у місці ін'єкції

28 ЖОВ 2025

У ключових контрольованих дослідженнях за участю дорослих та дітей у 12,9% пацієнтів, які отримували адаліумаб, розвинулися реакції у місці ін'єкції (еритема та/або свербіж, кровотеча, біль або набряк), порівняно з 7,2% пацієнтів, які отримували плацебо або активний контроль. Реакції у місці ін'єкції, як правило, не вимагали припинення застосування лікарського засобу.

Інфекції

У ключових контрольованих дослідженнях за участю дорослих та дітей частота інфекцій становила 1,51 пацієнто-рік у пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 1,46 пацієнто-рік у пацієнтів, які отримували плацебо та активний контроль. Інфекції включали переважно назофарингіт, інфекцію верхніх дихальних шляхів та синусит. Більшість пацієнтів продовжували приймати адаліумаб після одужання.

Частота серйозних інфекцій становила 0,04 на пацієнто-рік у пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 0,03 на пацієнто-рік у пацієнтів, які отримували плацебо та активний контроль.

У контрольованих та відкритих дослідженнях адаліумабу за участю дорослих та дітей повідомлялося про серйозні інфекції (включаючи летальні інфекції, які траплялися рідко), зокрема про туберкульоз (включаючи міліарний та позалегеновий) та інвазивні опортуністичні інфекції (наприклад, дисемінований або позалегеновий гістоплазмоз, бластомікоз, кокцидіодомікоз, пневмоцистоз, кандидоз, аспергільоз та лістеріоз). Більшість випадків туберкульозу виникали протягом перших восьми місяців після початку терапії та можуть відображати рецидив латентного захворювання.

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні захворювання

Під час досліджень адаліумабу у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит та артрит, пов'язаний з ентезитами, у 249 дітей з експозицією 655,6 пацієнто-років злоякісних новоутворень не спостерігалось. Крім того, під час досліджень адаліумабу у дітей з хворобою Крона злоякісних новоутворень не спостерігалось у 192 дітей з експозицією 498,1 пацієнто-років. Під час дослідження адаліумабу у дітей з хронічним бляшковим псоріазом злоякісних новоутворень не спостерігалось у 77 дітей з експозицією 80,0 пацієнто-років. Під час дослідження адаліумабу у дітей з увейтом злоякісних новоутворень не спостерігалось у 60 дітей з експозицією 58,4 пацієнто-років.

Під час контрольованих частин ключових досліджень адаліумабу у дорослих тривалістю щонайменше 12 тижнів у пацієнтів з помірно та тяжко активним ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом, аксіальним спондилоартритом без рентгенологічних ознак АС, псоріатичним артритом, псоріазом, гнійним гідраденітом, хворобою Крона, виразковим колітом та увейтом злоякісні новоутворення, крім лімфоми та немеланомного раку шкіри, спостерігалися з частотою (95% довірчий інтервал) 6,8 (4,4; 10,5) на 1000 пацієнто-років серед 5291 пацієнта, який отримував адаліумаб, порівняно з частотою 6,3 (3,4; 11,8) на 1000 пацієнто-років серед 3444 пацієнтів контрольної групи (медіана тривалості лікування становила 4,0 місяці для адаліумабу та 3,8 місяця для пацієнтів контрольної групи). Частота (95% довірчий інтервал) немеланомного раку шкіри становила 8,8 (6,0; 13,0) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 3,2 (1,3; 7,6) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи. З цих видів раку шкіри плоскоклітинний рак виникав з частотою (95% довірчий інтервал) 2,7 (1,4; 5,4) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 1,1 (0,4; 2,4) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи.

26 ЖОВ 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

адаліумаб, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи. Частота (95% довірчий інтервал) лімфом становила 0,7 (0,2; 2,7) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 0,6 (0,1; 4,5) на 1000 пацієнто-років серед пацієнтів контрольної групи.

Якщо об'єднати контрольовані частини цих досліджень та поточні й завершені відкриті розширені дослідження із середньою тривалістю приблизно 3,3 роки, що охоплюють 6427 пацієнтів та понад 26 439 пацієнто-років терапії, спостережувана частота злоякісних новоутворень, крім лімфоми та немеланомного раку шкіри, становить приблизно 8,5 на 1000 пацієнто-років. Спостережувана частота немеланомного раку шкіри становить приблизно 9,6 на 1000 пацієнто-років, а спостережувана частота лімфом становить приблизно 1,3 на 1000 пацієнто-років.

Згідно з післяреєстраційним досвідом з січня 2003 року по грудень 2010 року, переважно у пацієнтів з ревматоїдним артритом, зареєстрована частота злоякісних новоутворень становила приблизно 2,7 на 1000 пацієнтів-років лікування. Зафіксовані показники немеланомного раку шкіри та лімфом становлять приблизно 0,2 та 0,3 на 1000 пацієнтів-років лікування відповідно (див. розділ 4.4).

У пацієнтів, які отримували адаліумаб, у рідкісних випадках після виходу препарату на ринок повідомлялося про гепатопленічні Т-клітинні лімфоми (див. розділ 4.4).

Аутоантитіла

У дослідженнях ревматоїдного артриту I–V у пацієнтів сироваткові зразки тестувалися на аутоантитіла в кілька моментів часу. У цих дослідженнях 11,9% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та 8,1% пацієнтів, які отримували плацебо та активний контроль, які мали негативні титри антинуклеарних антитіл на початку дослідження, повідомили про позитивні титри на 24-му тижні. У двох пацієнтів з 3441, які отримували адаліумаб у всіх дослідженнях ревматоїдного артриту та псоріатичного артриту, розвинулися клінічні ознаки, що свідчать про вперше виявлений вовчакоподібний синдром. Стан пацієнтів покращився після припинення терапії. У жодного пацієнта не розвинувся вовчаковий нефрит або симптоми з боку центральної нервової системи.

Гепатобіліарні події

У контрольованих дослідженнях фази 3 адаліумабу у пацієнтів з ревматоїдним артритом та псоріатичним артритом з тривалістю контрольного періоду від 4 до 104 тижнів підвищення рівня АЛТ $\geq 3 \times$ ВМН спостерігалось у 3,7% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 1,6% пацієнтів контрольної групи.

У контрольованих дослідженнях фази 3 адаліумабу у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 4 до 17 років та артритом, пов'язаним з ентезитами, віком від 6 до 17 років, підвищення рівня АЛТ $\geq 3 \times$ ВМН спостерігалось у 6,1% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 1,3% пацієнтів контрольної групи. Більшість випадків підвищення рівня АЛТ спостерігалися при одночасному застосуванні метотрексату. У дослідженні фази 3 адаліумабу у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 до < 4 років не спостерігалось жодного підвищення рівня АЛТ $\geq 3 \times$ ВМН.

У контрольованих дослідженнях фази 3 адаліумабу у пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом з контрольним періодом від 4 до 52 тижнів підвищення рівня АЛТ $\geq 3 \times$

26 ЖОВ 2025

20

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

ВМН спостерігалось у 0,9% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 0,9% пацієнтів контрольної групи.

У фазі 3 дослідження адаліумабу у пацієнтів з хворобою Крона у дітей, в якому оцінювалася ефективність та безпека двох режимів підтримуючого дозування з урахуванням маси тіла після індукційної терапії з урахуванням маси тіла протягом 52 тижнів лікування, підвищення рівня АЛТ ≥ 3 x ВМН спостерігалось у 2,6% (5/192) пацієнтів, з яких 4 отримували супутні імуносупресанти на початку дослідження.

У контрольованих дослідженнях фази 3 адаліумабу у пацієнтів з бляшковим псоріазом з тривалістю контрольного періоду від 12 до 24 тижнів підвищення рівня АЛТ ≥ 3 x ВМН спостерігалось у 1,8% пацієнтів, які отримували адаліумаб, та у 1,8% пацієнтів контрольної групи.

У фазі 3 дослідження адаліумабу у дітей з бляшковим псоріазом не спостерігалось підвищення рівня АЛТ ≥ 3 x ВМН.

У контрольованих дослідженнях адаліумабу (початкова доза 80 мг на тиждень 0, потім 40 мг кожні 2 тижні, починаючи з тижня 1) у дорослих пацієнтів з увеїтом тривалістю до 80 тижнів із медіаною експозиції 166,5 днів та 105,0 днів у пацієнтів групи контролю та пацієнтів, що отримували адаліумаб, відповідно, підвищення АЛТ ≥ 3 x ВМН спостерігалось у 2,4% пацієнтів групи контролю та 2,4% пацієнтів.

За всіма показаннями в клінічних дослідженнях пацієнти з підвищеним рівнем АЛТ були безсимптомними, і в більшості випадків підвищення було тимчасовим і зникало при продовженні лікування. Однак також були повідомлення про післяреєстраційний період про печінкову недостатність, а також про менш тяжкі захворювання печінки, які можуть передувати печінковій недостатності, такі як гепатит, включаючи аутоімунний гепатит, у пацієнтів, які отримували адаліумаб.

Супутнє лікування азатіоприном/6-меркаптопурином

У дослідженнях хвороби Крона у дорослих спостерігалася вища частота злоякісних та серйозних побічних ефектів, пов'язаних з інфекціями, при застосуванні комбінації адаліумабу та азатіоприну/6-меркаптопурину порівняно з застосуванням лише адаліумабу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

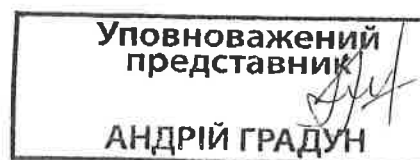
Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, зазначену в Додатку V.

4.9 Передозування

Під час клінічних випробувань не спостерігалось жодної дозолімітуючої токсичності. Найвищим оціненим рівнем дози було багаторазове внутрішньовенне введення 10 мг/кг, що приблизно в 15 разів перевищує рекомендовану дозу.

5. Фармакологічні властивості

5.1 Фармакодинамічні властивості



Фармакотерапевтична група: Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа). Адаліумаб. Код АТХ: L04AB04

Юфлима – це біосимілярний лікарський засіб. Детальна інформація доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Механізм дії

Адаліумаб специфічно зв'язується з TNF та нейтралізує біологічну функцію TNF, блокуючи його взаємодію з рецепторами TNF на поверхні клітин p55 та p75.

Адаліумаб також модулює біологічні реакції, що індукуються або регулюються TNF, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію лейкоцитів (ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 з IC₅₀ 0,1-0,2 нМ).

Фармакодинамічні ефекти

Після лікування адаліумабом спостерігалось швидке зниження рівнів реактантів гострої фази запалення (С-реактивного білка (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ)) та цитокінів сироватки крові (ІЛ-6) порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Сироваткові рівні матриксних металопротеїназ (ММП-1 та ММП-3), які викликають ремоделювання тканин, відповідальне за руйнування хряща, також знижувалися після введення адаліумабу. Пацієнти, які отримували адаліумаб, зазвичай спостерігали покращення гематологічних ознак хронічного запалення.

Швидке зниження рівня С-реактивного білка (СРБ) також спостерігалось у пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, хворобою Крона, виразковим колітом та гнійним гідраденітом після лікування адаліумабом. У пацієнтів з хворобою Крона спостерігалось зменшення кількості клітин, що експресують маркери запалення в товстій кишці, включаючи значне зниження експресії TNFα. Ендоскопічні дослідження слизової оболонки кишечника показали ознаки загоєння слизової оболонки у пацієнтів, які отримували адаліумаб.

Клінічна ефективність та безпека

Дорослі з ревматоїдним артритом

Адаліумаб оцінювали у понад 3000 пацієнтів у всіх клінічних випробуваннях ревматоїдного артриту. Ефективність та безпеку адаліумабу оцінювали у п'яти рандомізованих, подвійних сліпих та добре контрольованих дослідженнях. Деякі пацієнти отримували лікування протягом 120 місяців.

У дослідженні ревматоїдного артриту I оцінювали 271 пацієнта з помірно-тяжким або тяжким активним ревматоїдним артритом віком ≥ 18 років, у яких терапія принаймні одним протиревматичним препаратом, що модифікує перебіг захворювання, була неефективною, а також у яких метотрексат у дозах від 12,5 до 25 мг (10 мг при непереносимості метотрексату) щотижня був недостатньо ефективним, а доза метотрексату залишалася постійною на рівні від 10 до 25 мг щотижня. Дози 20, 40 або 80 мг адаліумабу або плацебо вводили кожні два тижні протягом 24 тижнів.

У дослідженні ревматоїдного артриту II оцінювали 544 пацієнтів з помірно тяжким або тяжким ревматоїдним артритом віком ≥ 18 років, у яких терапія принаймні одним препаратом, що модифікує перебіг захворювання, протиревматичним препаратом не дала результатів. Адаліумаб порівнювали з метотрексатом.

28 ЖОВ 2025

40 мг вводили підшкірно кожні два тижні з плацебо через тиждень або щотижня протягом 26 тижнів; плацебо вводили щотижня протягом того ж періоду. Жодні інші перебігом захворювання, протиревматичні препарати, не були дозволені.

У дослідженні ревматоїдного артриту III оцінювали 619 пацієнтів з помірно тяжким або тяжким ревматоїдним артритом віком ≥ 18 років, які мали неефективну відповідь на метотрексат у дозах від 12,5 до 25 мг або мали непереносимість 10 мг метотрексату щотижня. У цьому дослідженні було три групи. Перша отримувала ін'єкції плацебо щотижня протягом 52 тижнів. Друга отримувала 20 мг адаліумабу щотижня протягом 52 тижнів. Третя група отримувала 40 мг адаліумабу через тиждень з ін'єкціями плацебо через тиждень. Після завершення перших 52 тижнів 457 пацієнтів були включені до відкритої фази розширення, в якій адаліумаб/метокситрофолом вводили 40 мг кожні два тижні протягом 10 років.

У дослідженні ревматоїдного артриту IV в першу чергу оцінювали безпеку у 636 пацієнтів з помірним та тяжким активним ревматоїдним артритом віком ≥ 18 років. Пацієнтам дозволялося або раніше не отримували препарати, що модифікують перебіг захворювання, або протиревматичні препарати, або продовжувати лікування попередньою ревматологічною терапією за умови, що терапія була стабільною протягом щонайменше 28 днів. Ці методи лікування включають метотрексат, лефлуномід, гідроксихлорохін, сульфасалазин та/або солі золота. Пацієнтів рандомізували на групи, що отримували 40 мг адаліумабу або плацебо кожні два тижні протягом 24 тижнів.

У дослідженні ревматоїдного артриту V оцінювали 799 дорослих пацієнтів з помірним або тяжким активним раннім ревматоїдним артритом (середня тривалість захворювання менше 9 місяців), які раніше не отримували метотрексат. У цьому дослідженні оцінювали ефективність комбінованої терапії адаліумабом 40 мг кожні два тижні/метотрексат, монотерапії адаліумабом 40 мг кожні два тижні та монотерапії метотрексатом у зменшенні ознак і симптомів, а також швидкості прогресування ураження суглобів при ревматоїдному артриті протягом 104 тижнів. Після завершення перших 104 тижнів 497 пацієнтів були включені до відкритої фази розширення, в якій адаліумаб вводили 40 мг кожні два тижні протягом 10 років.

Первинною кінцевою точкою в дослідженнях ревматоїдного артриту I, II та III, а також вторинною кінцевою точкою в дослідженні ревматоїдного артриту IV був відсоток пацієнтів, які досягли відповіді за шкалою ACR 20 на 24 або 26 тижні. Первинною кінцевою точкою в дослідженні ревматоїдного артриту V був відсоток пацієнтів, які досягли відповіді за шкалою ACR 50 на 52 тижні. Дослідження ревматоїдного артриту III та V мали додаткову первинну кінцеву точку на 52 тижні уповільнення прогресування захворювання (що було виявлено за результатами рентгенівського дослідження). Дослідження ревматоїдного артриту III також мало первинну кінцеву точку змін якості життя.

Відповідь ACR

Відсоток пацієнтів, які отримували адаліумаб та досягли відповідей за ACR 20, 50 та 70, був однаковим у дослідженнях ревматоїдного артриту I, II та III. Результати для дози 40 мг кожні два тижні наведено в таблиці 7.

Таблиця 7

Відповіді ACR у плацебо-контрольованих дослідженнях

(відсоток пацієнтів)

Відповідь	Дослідження ревматоїдного артриту I ^a **		Дослідження ревматоїдного артриту II ^a **		Дослідження ревматоїдного артриту III ^a **	
	Плацебо/ метокситрофолом ^c n=60	Адаліумаб ^b / MTX ^c n=63	Плацебо n=110	Адаліумаб ^b n=113	Плацебо/ метокситрофолом ^c n=200	Адаліумаб ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 місяців	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 місяців	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 місяців	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 місяців	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 місяців	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 місяців	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	4,5%	23,2%

^a дослідження ревматоїдного артриту I через 24 тижні, дослідження ревматоїдного артриту II через 26 тижнів та дослідження ревматоїдного артриту III через 24 та 52 тижні

^b 40 мг адаліумабу вводили кожні два тижні

^c MTX = метотрексат

p < 0,01, адаліумаб проти плацебо

У дослідженнях ревматоїдного артриту I-IV усі окремі компоненти критеріїв відповіді за шкалою ACR (кількість чутливих та набряклих суглобів, оцінка лікарем та пацієнтом активності захворювання та болю, показники індексу інвалідності (HAQ) та значення С-реактивного білка (СРБ) (мг/дл)) покращилися через 24 або 26 тижнів порівняно з плацебо. У дослідженні ревматоїдного артриту III ці покращення зберігалися протягом 52 тижнів.

У відкритому продовженому дослідженні ревматоїдного артриту III більшість пацієнтів, які відповіли за ACR, зберегли відповідь при спостереженні протягом 10 років. З 207 пацієнтів, які були рандомізовані для отримання адаліумабу 40 мг кожні два тижні, 114 пацієнтів продовжували приймати адаліумаб 40 мг кожні два тижні протягом 5 років. Серед них 86 пацієнтів (75,4%) мали відповіді ACR 20; 72 пацієнти (63,2%) мали відповіді ACR 50; та 41 пацієнт (36%) мав відповіді ACR 70. З 207 пацієнтів 81 пацієнт продовжував приймати адаліумаб 40 мг кожні два тижні протягом 10 років. Серед них 64 пацієнти (79,0%) мали відповіді ACR 20; 56 пацієнтів (69,1%) мали відповіді ACR 50; та 43 пацієнти (53,1%) мали відповіді ACR 70.

У дослідженні ревматоїдного артриту IV відповідь за шкалою ACR 20 у пацієнтів, які отримували адаліумаб у поєднанні зі стандартним лікуванням, була статистично значущою

26 ЖОВ 2025

24

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

кращою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо у поєднанні зі стандартним лікуванням ($p < 0,001$).

У дослідженнях ревматоїдного артриту I-IV пацієнти, які отримували адаліумаб, досягли статистично значущих відповідей за ACR 20 та 50 порівняно з плацебо вже через один-два тижні після початку лікування.

У дослідженні ревматоїдного артриту V за участю пацієнтів з ранньою стадією ревматоїдного артриту, які раніше не отримували метотрексат, комбінована терапія адаліумабом та метотрексатом призвела до швидшої та значно вираженішої відповіді ACR, ніж монотерапія метотрексатом та монотерапія адаліумабом на 52-му тижні, і відповідь підтримувалася на 104-му тижні (див. таблицю 8).

Таблиця 8

Відповіді ACR у дослідженні ревматоїдного артриту V
(відсоток пацієнтів)

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

a. p-значення отримано з попарного порівняння монотерапії метотрексатом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом за допомогою U-критерію Манна-Вітні.

b. p-значення отримано з попарного порівняння монотерапії адаліумабом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом за допомогою U-критерію Манна-Вітні.

c. p-значення отримано з попарного порівняння монотерапії адаліумабом та монотерапії метотрексатом за допомогою U-критерію Манна-Вітні.

У відкритому розширеному дослідженні ревматоїдного артриту V показники відповіді ACR зберігалися при спостереженні протягом 10 років. З 542 пацієнтів, які були рандомізовані для отримання адаліумабу 40 мг кожні два тижні, 170 пацієнтів продовжували приймати адаліумаб 40 мг кожні два тижні протягом 10 років. Серед них 154 пацієнти (90,6%) мали відповіді ACR 20; 127 пацієнтів (74,7%) мали відповіді ACR 50; та 102 пацієнти (60,0%) мали відповіді ACR 70.

На 52-му тижні 42,9% пацієнтів, які отримували адаліумабом/метотрексатом, досягли клінічної ремісії (DAS28 (CRP) < 2,6) порівняно з 20,6%

28 X09 2025

пацієнтів, які отримували монотерапію метотрексатом, та 23,4% пацієнтів, які отримували монотерапію адаліумабом. Комбінована терапія адаліумабом/метотрексатом була клінічно та статистично перевершуючою за метотрексатом ($p < 0,001$) та монотерапію адаліумабом ($p < 0,001$) у досягненні легкого захворювання у пацієнтів з нещодавно діагностованим ревматоїдним артритом середнього та важкого ступеня. Відповідь для двох груп монотерапії була подібною ($p = 0,447$). З 342 учасників, спочатку рандомізованих для монотерапії адаліумабом або комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом, які взяли участь у відкритому розширеному дослідженні, 171 учасник завершив 10 років лікування адаліумабом. Серед них у 109 суб'єктів (63,7%) повідомлялося про ремісію протягом 10 років.

Рентгенологічна відповідь

У дослідженні ревматоїдного артриту III, де середня тривалість ревматоїдного артриту у пацієнтів, які отримували адаліумаб, становила приблизно 11 років, структурне ураження суглобів оцінювалося рентгенологічно та виражалося як зміна модифікованої загальної шкали Шарпа (TSS) та її компонентів, шкали ерозії та шкали звуження суглобової щілини. У пацієнтів, які приймали адаліумаб/метотрексат, рентгенологічно спостерігалася значно менша прогресія, ніж у пацієнтів, які отримували лише метотрексат, через 6 та 12 місяців (див. таблицю 9).

У відкритому продовженні дослідження ревматоїдного артриту III зниження швидкості прогресування структурних пошкоджень зберігалася протягом 8 та 10 років у підгрупі пацієнтів. Через 8 років 81 з 207 пацієнтів, які спочатку отримували 40 мг адаліумабу кожні два тижні, пройшли радіографічне обстеження. Серед них у 48 пацієнтів не спостерігалася прогресування структурних пошкоджень, що визначається зміною mTSS від початкового рівня на 0,5 або менше. Через 10 років 79 з 207 пацієнтів, які спочатку отримували 40 мг адаліумабу кожні два тижні, пройшли радіографічне обстеження. Серед них у 40 пацієнтів не спостерігалася прогресування структурних пошкоджень, що визначається зміною mTSS від початкового рівня на 0,5 або менше.

Таблиця 9

Середні зміни рентгенографії протягом 12 місяців у дослідженні ревматоїдного артриту III

	Плацебо/ Метотрексат ^a	Адаліумаб/MTX 40 мг кожні два тижні	Плацебо/MTX- адаліумаб/MTX (95% довірчий інтервал ^b)	p-значення
Загальний бал Шарпа	2.7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Оцінка ерозії	1.6	0.0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d бал	1.0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a метотрексат

^b 95% довірчі інтервали для різниці в показниках змін між метотрексатом та адаліумабом.

^c На основі рангового аналізу

^d Звуження суглобової щілини

У дослідженні ревматоїдного артриту V структурне пошкодження суглобів оцінювали рентгенологічно та виражали як зміну модифікованого загального балу за шкалою Шарпа (див. таблицю 10).

Таблиця 10

Середні зміни рентгенографії на 52-му тижні в дослідженні ревматоїдного артриту V

	Метотрексат n=257 (95% довірчий інтервал)	Адаліумаб n=274 (95% довірчий інтервал)	Адаліумаб /MTX n=268 (95% довірчий інтервал)	р-значення ^a	р-значення ^b	р-значення ^c
Загальний бал Шарпа	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Оцінка ерозії	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Оцінка JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a р-значення отримано з попарного порівняння монотерапії метотрексатом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом за допомогою U-критерію Манна-Вітні.

^b р-значення отримано з попарного порівняння монотерапії адаліумабом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом за допомогою U-критерію Манна-Вітні.

^c р-значення отримано з попарного порівняння монотерапії адаліумабом та монотерапії метотрексатом за допомогою U-критерію Манна-Вітні.

Після 52 тижнів та 104 тижнів лікування відсоток пацієнтів без прогресування (зміна від початкового рівня за модифікованою загальною шкалою Шарпа $\leq 0,5$) був значно вищим при комбінованій терапії адаліумабом/метотрексатом (63,8% та 61,2% відповідно) порівняно з монотерапією метотрексатом (37,4% та 33,5% відповідно, $p < 0,001$) та монотерапією адаліумабом (50,7%, $p < 0,002$ та 44,5%, $p < 0,001$ відповідно).

У відкритому продовженні дослідження ревматоїдного артриту V середня зміна від початкового рівня на 10-й рік за модифікованою загальною шкалою Шарпа становила 10,8, 9,2 та 3,9 у пацієнтів, спочатку рандомізованих для монотерапії метотрексатом, монотерапії адаліумабом та комбінованої терапії адаліумабом/метотрексатом відповідно. Відповідні частки пацієнтів без рентгенологічної прогресії становили 31,3%, 23,7% та 36,7% відповідно.

Якість життя та фізична функція

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, та фізичні функції оцінювалися за допомогою індексу інвалідності Анкети оцінки здоров'я (HAQ) у чотирьох оригінальних адекватних та добре контрольованих дослідженнях, що було попередньо визначеною первинною кінцевою точкою на 52-му тижні в дослідженні ревматоїдного артриту III. Усі дози/схеми прийому адаліумабу в усіх чотирьох дослідженнях показали статистично значуще більше покращення індексу інвалідності за HAQ від початкового рівня до 6-го місяця порівняно з плацебо, і в дослідженні ревматоїдного артриту III те саме спостерігалось на 52-му тижні. Результати короткої форми опитування здоров'я (SF 36) для всіх доз/схем прийому адаліумабу в усіх чотирьох дослідженнях підтверджують ці висновки, зі статистично значущими балами за підсумками фізичних компонентів (PCS), а також статистично значущими балами за доменами болю та життєздатності для дози 40 мг кожні два тижні. Статистично значуще зниження втомі, виміряної за допомогою балів функціональної оцінки терапії хронічних захворювань (FACIT), спостерігалось в усіх трьох дослідженнях, в яких вона оцінювалася (дослідження ревматоїдного артриту I, III, IV).

У дослідженні ревматоїдного артриту III більшість учасників, які досягли покращення фізичної функції та продовжували лікування, підтримували покращення до 520-го тижня (120 місяців) відкритого лікування. Покращення якості життя вимірювалося до 156-го тижня (36 місяців) і покращення зберігалось протягом цього часу.

У дослідженні ревматоїдного артриту V покращення індексу інвалідності HAQ та фізичного компонента SF 36 продемонструвало більше покращення ($p < 0,001$) для комбінованої терапії адалімумабом/метотрексатом порівняно з монотерапією метотрексатом та монотерапією адалімумабом на 52-му тижні, яке зберігалось до 104-го тижня. Серед 250 учасників, які завершили відкрите розширене дослідження, покращення фізичної функції зберігалось протягом 10 років лікування.

Бляшковий псоріаз у дорослих

Безпеку та ефективність адалімумабу вивчали у дорослих пацієнтів із хронічним бляшковим псоріазом (ураження $\geq 10\%$ площі поверхні тіла та індекс площі та тяжкості псоріазу (PASI) ≥ 12 або ≥ 10), які були кандидатами на системну терапію або фототерапію, у рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях. 73% пацієнтів, включених до досліджень псоріазу I та II, отримували попередню системну терапію або фототерапію. Безпеку та ефективність адалімумабу також вивчали у дорослих пацієнтів із помірним та тяжким хронічним бляшковим псоріазом із супутнім псоріазом кистей та/або стоп, які були кандидатами на системну терапію, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (дослідження псоріазу III).

У дослідженні псоріазу I (REVEAL) було обстежено 1212 пацієнтів протягом трьох періодів лікування. У періоді A пацієнти отримували плацебо або адалімумаб у початковій дозі 80 мг, а потім 40 мг кожні два тижні, починаючи через тиждень після початкової дози. Після 16 тижнів терапії пацієнти, які досягли відповіді PASI щонайменше 75 (покращення показника PASI щонайменше на 75% відносно початкового рівня), вступали до періоду B та отримували відкриту дозу 40 мг адалімумабу кожні два тижні. Пацієнти, які підтримували відповідь $\geq$ PASI 75 на 33-му тижні та були спочатку рандомізовані для активної терапії в періоді A, були повторно рандомізовані в періоді C для отримання 40 мг адалімумабу кожні два тижні або плацебо протягом додаткових 19 тижнів. У всіх групах лікування середній початковий показник PASI становив 18,9, а початковий показник за шкалою Physician's Global Assessment (PGA) коливався від «помірного» (53% учасників) до «важкого» (41%) та «дуже важкого» (6%).

У дослідженні псоріазу II (CHAMPION) порівнювали ефективність та безпеку адалімумабу порівняно з метотрексатом та плацебо у 271 пацієнта. Пацієнти отримували плацебо, початкову дозу метотрексату 7,5 мг, а потім дозу збільшували до 12-го тижня, з максимальною дозою 25 мг або початкову дозу адалімумабу 80 мг, а потім 40 мг кожні два тижні (починаючи через один тиждень після початкової дози) протягом 16 тижнів. Дані щодо порівняння адалімумабу та метотрексату після 16 тижнів терапії відсутні. Пацієнти, які отримували метотрексат і досягли відповіді $\geq$ PASI 50 на 8-му та/або 12-му тижні, не отримували подальшого збільшення дози. У всіх групах лікування середній початковий бал PASI становив 19,7, а початковий бал PGA коливався від «легкого» ($< 1\%$) до «помірного» (48%), «важкого» (46%) та «дуже важкого» (6%).

Пацієнти, які брали участь у всіх дослідженнях псоріазу фази 2 та фази 3, мали право на участь у відкритому розширеному дослідженні, де адалімумаб давали протягом щонайменше додаткових 108 тижнів.

У дослідженнях псоріазу I та II первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів, які досягли відповіді PASI 75 від початкового рівня на 16-му тижні (див. таблиці 11 та 12).

Таблиця 11

Дослідження Ps I (REVEAL) – результати ефективності через 16 тижнів

	Плацебо N=398 n (%)	Адаліумаб 40 мг кожні два тижні N=814 n (%)
$\geq$ PASI ^{75a}	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Чіткий/мінімальний	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Відсоток пацієнтів, які досягли відповіді PASI75, розраховувався як скоригований за центром показник

^b $p < 0,001$, адаліумаб проти плацебо

Таблиця 12

Результати ефективності дослідження Ps II (CHAMPION) через 16 тижнів

	Плацебо N=53 n (%)	Метотрексат N=110 n (%)	Адаліумаб 40 мг кожні два тижні N=108 n (%)
$\geq$ 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: Чіткий/мінімальний	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ адаліумаб проти плацебо

^b $p < 0,001$ адаліумаб проти метотрексату

^c $p < 0,01$ адаліумаб проти плацебо

^d $p < 0,05$ адаліумаб проти метотрексату

У дослідженні псоріазу I у 28% пацієнтів, які відповіли на лікування за шкалою PASI 75 і були повторно рандомізовані до групи плацебо на 33-му тижні, порівняно з 5% пацієнтів, які продовжували лікування адаліумабом, $p < 0,001$, спостерігалася «втрата адекватної відповіді» (оцінка PASI після 33-го тижня та до 52-го тижня, що призвела до відповіді $< \text{PASI } 50$ відносно початкового рівня з мінімальним збільшенням оцінки PASI на 6 балів відносно 33-го тижня). Серед пацієнтів, які втратили адекватну відповідь після повторної рандомізації до групи плацебо, які потім були включені до відкритого продовженого дослідження, 38% (25/66) та 55% (36/66) відновили відповідь PASI 75 після 12 та 24 тижнів повторного лікування відповідно.

Загалом 233 пацієнти з відповіддю на PASI 75 на 16-му та 33-му тижні отримували адаліумаб та продовжували прийом терапію адаліумабом протягом 52 тижнів у дослідженні псоріазу I та II.

адаліумабу у відкритому розширеному дослідженні. Частота чіткої або мінімальної відповіді за показниками PASI 75 та PGA у цих пацієнтів становила 74,7% та 59,0% відповідно після додаткових 108 тижнів відкритої терапії (загалом 160 тижнів). В аналізі, в якому всі пацієнти, які вибули з дослідження через побічні ефекти або відсутність ефективності, або яким підвищували дозу, вважалися такими, що не відповідали на лікування, частота чіткої або мінімальної відповіді за показниками PASI 75 та PGA у цих пацієнтів становила 69,6% та 55,7% відповідно після додаткових 108 тижнів відкритої терапії (загалом 160 тижнів).

Загалом 347 пацієнтів зі стабільною реакцією на лікування взяли участь у оцінці відміни та повторного лікування у відкритому розширеному дослідженні. Протягом періоду відміни симптоми псоріазу поверталися з часом із медіаною часу до рецидиву (зниження до «помірного» або гіршого ступеня за шкалою ПГА) приблизно 5 місяців. У жодного з цих пацієнтів не спостерігалось відскоку протягом періоду відміни. Загалом 76,5% (218/285) пацієнтів, які розпочали період повторного лікування, мали «чисту» або «мінімальну» відповідь за шкалою ПГА після 16 тижнів повторного лікування, незалежно від того, чи стався у них рецидив під час відміни (69,1% [123/178] та 88,8% [95/107] для пацієнтів, у яких стався рецидив, та у яких не стався рецидив протягом періоду відміни відповідно). Під час повторного лікування спостерігався подібний профіль безпеки, як і до відміни.

Значне покращення на 16-му тижні від початкового рівня порівняно з плацебо (дослідження I та II) та метотрексатом (дослідження II) було продемонстровано за шкалою DLQI (індекс якості життя в дерматології). У дослідженні I покращення сумарних балів за фізичним та психічним компонентами SF-36 також було значним порівняно з плацебо.

У відкритому розширеному дослідженні для пацієнтів, у яких дозу збільшували з 40 мг кожні два тижні до 40 мг щотижня через відповідь PASI нижче 50%, 26,4% (92/349) та 37,8% (132/349) пацієнтів досягли відповіді PASI 75 на 12 та 24 тижні відповідно.

У дослідженні псоріазу III (REACH) порівнювали ефективність та безпеку адаліумабу порівняно з плацебо у 72 пацієнтів з хронічним бляшковим псоріазом середнього та тяжкого ступеня та псоріазом кистей та/або стоп. Пацієнти отримували початкову дозу 80 мг адаліумабу, а потім 40 мг кожні два тижні (починаючи через тиждень після початкової дози) або плацебо протягом 16 тижнів. На 16-му тижні статистично значуще більша частка пацієнтів, які отримували адаліумаб, досягла показника «чистого» або «майже чистого» стану на кистях та/або ногах порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (30,6% проти 4,3% відповідно [$P = 0,014$]).

У дослідженні псоріазу IV порівнювали ефективність та безпеку адаліумабу порівняно з плацебо у 217 дорослих пацієнтів з псоріазом нігтів середнього та тяжкого ступеня. Пацієнти отримували початкову дозу адаліумабу 80 мг, а потім 40 мг кожні два тижні (починаючи через тиждень після початкової дози) або плацебо протягом 26 тижнів, а потім відкрите лікування адаліумабом ще протягом 26 тижнів. Оцінка псоріазу нігтів включала модифікований індекс тяжкості псоріазу нігтів (mNAPSI), загальну оцінку лікарем псоріазу нігтів на руках (PGA-F) та індекс тяжкості псоріазу нігтів (NAPSI) (див. таблицю 13). Адаліумаб продемонстрував користь від лікування у пацієнтів з псоріазом нігтів з різним ступенем ураження шкіри (площа поверхні тіла $\geq 10\%$ (60% пацієнтів) та площа поверхні тіла $< 10\%$ та $\geq 5\%$ (40% пацієнтів)).

Таблиця 13

Результати ефективності Ps Study IV через 16, 26 та 52 тижні

Кінцева точка	Тиждень 16	Тиждень 26
---------------	------------	------------

28 ЖОВ 2025

30

Уповноважений
представник
АНДРИЙ ГРАДУН

	Плацебо-контрольований		Плацебо-контрольований		Відкрите застосування
	Плацебо N=108	адаліумаб 40 мг кожні два тижні N=109	Плацебо N=108	адаліумаб 40 мг кожні два тижні N=109	адаліумаб 40 мг кожні два тижні N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26,0 ^a	3.4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чистий/мінімальне покращення та покращення на ≥ 2 ступені (%)	2.9	29,7 ^a	6.9	48,9 ^a	61.3
Відсоткова зміна загального показника NAPSI нігтів (%)	-7.8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, адаліумаб проти плацебо					

Пацієнти, які отримували адаліумаб, показали статистично значуще покращення на 26-му тижні порівняно з плацебо за шкалою якості лікування (DLQI).

Хвороба Крона у дорослих

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у понад 1500 пацієнтів з хворобою Крона середнього та тяжкого ступеня активності (індекс активності хвороби Крона (CDAI) ≥ 220 та ≤ 450) у рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях. Було дозволено супутнє застосування стабільних доз аміносаліцилатів, кортикостероїдів та/або імуномодуючих препаратів, і 80% пацієнтів продовжували отримувати принаймні один із цих препаратів.

Індукцію клінічної ремісії (визначену як CDAI < 150) оцінювали у двох дослідженнях: дослідженні CD I (CLASSIC I) та дослідженні CD II (GAIN). У дослідженні CD I 299 пацієнтів, які раніше не отримували антагоністи TNF, були рандомізовані в одну з чотирьох груп лікування: плацебо на тижні 0 та 2, 160 мг адаліумабу на тижні 0 та 80 мг на тижні 2, 80 мг на тижні 0 та 40 мг на тижні 2, та 40 мг на тижні 0 та 20 мг на тижні 2. У дослідженні CD II 325 пацієнтів, які втратили відповідь або мали непереносимість інфліксимабу, були рандомізовані для отримання або 160 мг адаліумабу на тижні 0 та 80 мг на тижні 2, або плацебо на тижні 0 та 2. Первинних невідповідачів було виключено з досліджень, тому ці пацієнти не були додатково оцінені.

Підтримку клінічної ремісії оцінювали в дослідженні CD III (CHARM). У дослідженні CD III 854 пацієнти отримували відкриту дозу 80 мг на 0-му тижні та 40 мг на 2-му тижні. На 4-му тижні пацієнти були рандомізовані для отримання 40 мг через тиждень, 40 мг щотижня або плацебо, загальна тривалість дослідження становила 56 тижнів. Пацієнти з клінічною відповіддю (зниження CDAI ≥ 70) на 4-му тижні були стратифіковані та проаналізовані окремо від тих, хто не мав клінічної відповіді на 4-му тижні. Поступове зниження дози кортикостероїдів було дозволено після 8-го тижня.

Індукція ремісії та показники відповіді у дослідженнях CD I та CD II представлені в таблиці 14.

Таблиця 14

**Індукція клінічної ремісії та відповіді
(відсоток пацієнтів)**

	Дослідження CD I: пацієнти, які раніше не приймали інфліксімаб			Дослідження CD II: пацієнти, які вже приймали інфліксімаб	
	Плацебо N=74	Адаліумаб 80/40 мг N = 75	Адаліумаб 160/80 мг N=76	Плацебо N=166	Адаліумаб 160/80 мг N=159
Тиждень 4					
Клінічна ремісія	12%	24%	36% *	7%	21% *
Клінічна відповідь (CR-100)	24%	37%	49% **	25%	38% **
Усі р-значення є попарними порівняннями пропорцій для адаліумабу та плацебо. * p < 0,001 ** p < 0,01					

Подібні показники ремісії спостерігалися для індукційних режимів 160/80 мг та 80/40 мг до 8-го тижня, а побічні ефекти частіше відзначалися в групі 160/80 мг.

У дослідженні CD III на 4-му тижні 58% (499/854) пацієнтів мали клінічну відповідь і були оцінені в первинному аналізі. З тих, хто мав клінічну відповідь на 4-му тижні, 48% раніше отримували інші антагоністи TNF. Підтримка ремісії та показники відповіді представлені в таблиці 15. Результати клінічної ремісії залишалися відносно постійними незалежно від попереднього впливу антагоніста TNF.

Госпіталізації та операції, пов'язані із захворюваннями, були статистично значуще меншими при застосуванні адаліумабу порівняно з плацебо на 56-му тижні.

Таблиця 15

**Підтримка клінічної ремісії та відповіді
(відсоток пацієнтів)**

	Плацебо	40 мг Адаліумабу через тиждень	40 мг Адаліумабу щотижня
Тиждень 26	N=170	N=172	N=157
Клінічна ремісія	17%	40%*	47%*
Клінічна відповідь (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пацієнти з ремісією без стероїдів протягом ≥ 90 днів	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Тиждень 56	N=170	N=172	

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

20

Клінічна ремісія	12%	36%*	41%*
Клінічна відповідь (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пацієнти в ремісії без стероїдів протягом ≥ 90 днів	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ для попарного порівняння пропорцій адаліумабу та плацебо

** $p < 0,02$ для попарного порівняння пропорцій адаліумабу та плацебо

^a Серед тих, хто отримував кортикостероїди на початку дослідження

Серед пацієнтів, які не відповіли на лікування на 4-му тижні, 43% пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію адаліумабом, відповіли на лікування до 12-го тижня порівняно з 30% пацієнтів, які отримували плацебо. Ці результати свідчать про те, що деякі пацієнти, які не відповіли на лікування до 4-го тижня, отримують користь від продовження підтримуючої терапії до 12-го тижня. Терапія, що продовжувалася понад 12 тижнів, не призвела до значно більшої кількості відповідей (див. розділ 4.2).

117/276 пацієнтів з дослідження I захворювання на Крона та 272/777 пацієнтів з досліджень II та III захворювання на Крона спостерігалися протягом щонайменше 3 років відкритої терапії адаліумабом. 88 та 189 пацієнтів відповідно продовжували перебувати в клінічній ремісії. Клінічна відповідь (CR-100) підтримувалася у 102 та 233 пацієнтів відповідно.

Якість життя

У дослідженні CD I та дослідженні CD II статистично значуще покращення загального балу за анкетною щодо запальних захворювань кишечника (IBDQ), специфічних для захворювання, було досягнуто на 4-му тижні у пацієнтів, рандомізованих для отримання адаліумабу 80/40 мг та 160/80 мг, порівняно з плацебо, а також спостерігалось на 26-му та 56-му тижнях у дослідженні CD III серед груп лікування адаліумабом порівняно з групою плацебо.

Ув'їт у дорослих

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у дорослих пацієнтів з неінфекційним проміжним, заднім та панувейтом, за винятком пацієнтів з ізолюваним переднім ув'їтом, у двох рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях (UV I та II). Пацієнти отримували плацебо або адаліумаб у початковій дозі 80 мг, а потім 40 мг кожні два тижні, починаючи через тиждень після початкової дози. Було дозволено супутнє застосування стабільних доз одного небіологічного імуносупресанта.

У дослідженні UV I оцінювали 217 пацієнтів з активним ув'їтом, незважаючи на лікування кортикостероїдами (пероральний преднізон у дозі від 10 до 60 мг/день). Усі пацієнти отримували 2-тижневу стандартизовану дозу преднізону 60 мг/день при включенні до дослідження, після чого обов'язково переходили на поступове зниження дози з повним припиненням прийому кортикостероїдів до 15-го тижня.

У дослідженні UV II оцінювали 226 пацієнтів з неактивним ув'їтом, які потребували хронічного лікування кортикостероїдами (пероральний преднізолон від 10 до 35 мг/добу) на початку дослідження для контролю захворювання. Згодом пацієнти пройшли обов'язкову схему поступового зниження дози з повним припиненням прийому кортикостероїдів до 19-го тижня.

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях був «час до неефективності лікування». Неефективність лікування визначалася багатокомпонентним результатом, що ґрунтувався на запальних хоріоретинальних та/або запальних судинних ураженнях сітківки, ступені клітин передньої камери (ПК), ступені помутніння склоподібного тіла (ПСТ) та найкраще скоригованій гостроті зору (ГОЗ).

Пацієнти, які завершили дослідження UV I та UV II, мали право на участь у неконтрольованому довгостроковому продовженому дослідженні з початково запланованою тривалістю 78 тижнів. Пацієнтам дозволялося продовжувати прийом досліджуваного препарату після 78 тижня, доки вони не отримали доступ до адаліумабу.

Клінічна відповідь

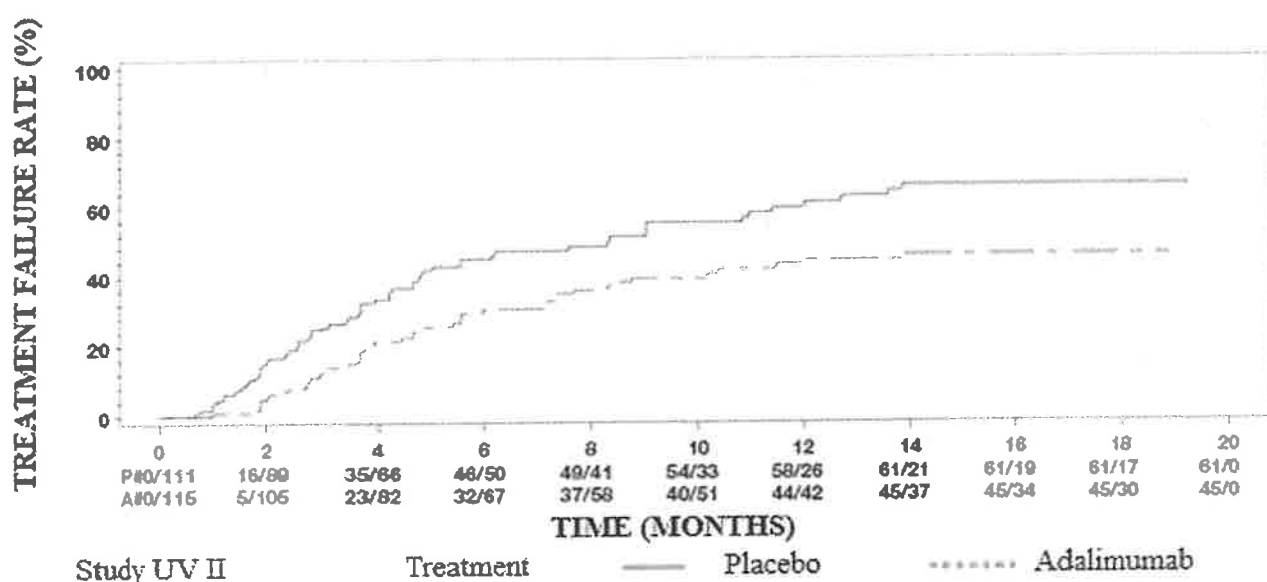
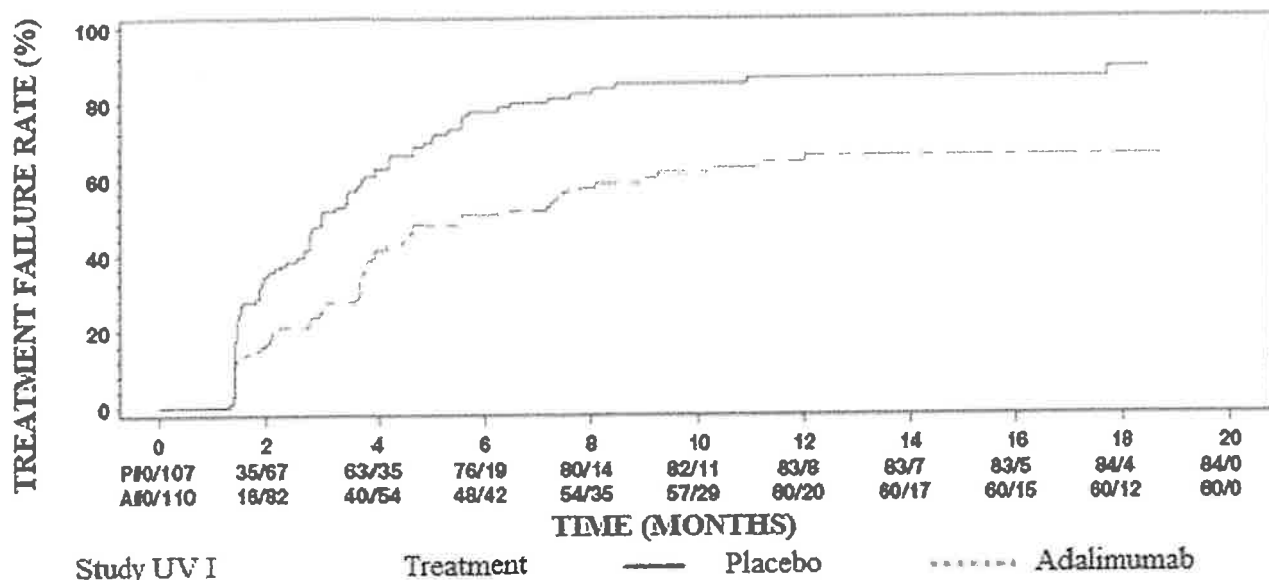
Результати обох досліджень продемонстрували статистично значуще зниження ризику невдалого лікування у пацієнтів, які отримували адаліумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (див. Таблицю 16). Обидва дослідження продемонстрували ранній та стійкий вплив адаліумабу на частоту невдалого лікування порівняно з плацебо (див. Рисунок 1).

Таблиця 16

Час до неефективності лікування в дослідженнях UV I та UV II

Аналіз лікування	Пн.	N невдач (%)	Медіанний час до відмови (місяці)	HR ^a	ДІ 95% для HR ^a	Значення P ^b
час до неефективності лікування на 6-му тижні або пізніше у дослідженні UV I первинний аналіз (ITT)						
плацебо	107	84 (78,5)	3.0	--	--	--
адаліумаб	110	60 (54,5)	5.6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
час до неефективності лікування на або після 2-го тижня у дослідженні UV II первинний аналіз (ITT)						
плацебо	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
адаліумаб	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004
Примітка: Невдача лікування на 6-му тижні або пізніше (дослідження UV I) або на 2-му тижні або пізніше (дослідження UV II) враховувалася як подія. Вибуття з участі з причин, відмінних від невдачі лікування, було виключено на момент вибуття.						
^a коефіцієнт ризику (HR) адаліумабу проти плацебо, отриманий за допомогою регресії пропорційних ризиків з урахуванням лікування як фактора.						
^b Двостороннє значення P за результатами логарифмічного рангового тесту.						
^c NE = не оцінюється. Менше половини учасників групи ризику мали подію						

Рисунок 1: Криві Каплана-Мейєра, що підсумовують час до невдачі лікування на або після 6-го тижня (дослідження UV I) або 2-го тижня (дослідження UV II)



Примітка: P# = Плацебо (Кількість подій/Кількість груп ризику); A# = Адалімумаб (Кількість подій/Кількість груп ризику).

У дослідженні UV I спостерігалися статистично значущі відмінності на користь адалімумабу порівняно з плацебо для кожного компонента невдачі лікування. У дослідженні UV II статистично значущі відмінності спостерігалися лише для гостроти зору, але інші компоненти чисельно були на користь адалімумабу.

З 424 учасників, включених до неконтрольованого довгострокового продовження досліджень UV I та UV II, 60 учасників були визнані такими, що не відповідають вимогам (наприклад, через відхилення або ускладнення, спричинені діабетичною ретинопатією, операцією з видалення катаракти або вітректомією) та були виключені з первинного аналізу ефективності. З 364 пацієнтів, що залишилися, 269 пацієнтів, що підлягали оцінці (74%), досягли 78 тижнів відкритого лікування адалімумабом. На основі підходу спостережуваних даних, 216 (80,3%) перебували у стані спокою (відсутність активних запальних уражень, ступінь за шкалою AC $\leq 0,5+$, ступінь за шкалою VH $\leq 0,5+$) при супутній дозі стероїдів $\leq 7,5$ мг на день, а 178 (66,2%) перебували у стані спокою без стероїдів. BCVA або покращилася, або підтримувалася (погіршення < 5 літер) у 88,6% очей на 78-му тижні. Дані після 78-тижневого завершення узгоджувалися з цими результатами, але кількість учасників, що брали участь у дослідженні, зменшилася після цього часу. Загалом, серед пацієнтів, які припинили участь у дослідженні,

18% припинили участь через побічні ефекти, а 8% – через недостатню відповідь на лікування адалімумабом.

Якість життя

Результати, про які повідомляли пацієнти, щодо функціонування, пов'язаного із зором, вимірювалися в обох клінічних дослідженнях за допомогою NEI VFQ-25. Адалімумаб мав чисельну перевагу за більшістю суббалів зі статистично значущими середніми відмінностями для загального зору, болю в очах, зору поблизу, психічного здоров'я та загального балу в дослідженні UV I, а також для загального зору та психічного здоров'я в дослідженні UV II. Вплив на зор не був чисельно на користь адалімумабу для кольорового зору в дослідженні UV I та для кольорового зору, периферичного зору та зору поблизу в дослідженні UV II.

Імуногенність

Під час лікування адалімумабом можуть утворюватися антитіла до адалімумабу. Утворення антитіл до адалімумабу пов'язане зі збільшенням кліренсу та зниженням ефективності адалімумабу.

Немає очевидної кореляції між наявністю антитіл до адалімумабу та виникненням побічних ефектів.

Педіатрична популяція

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА)

Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит (пЮІА)

Безпеку та ефективність адалімумабу оцінювали у двох дослідженнях (пЮІА I та II) у дітей з активним поліартрикулярним або поліартрикулярним перебігом ювенільного ідіопатичного артрити, які мали різні типи початку ЮІА (найчастіше ревматоїд-фактор-негативний або позитивний поліартрит та розширений олігоартрит).

пЮІА I типу

Безпеку та ефективність адалімумабу оцінювали у багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами за участю 171 дитини (віком від 4 до 17 років) з поліартрикулярним ЮІА. У відкритій вступній фазі (OL LI) пацієнтів розділили на дві групи: ті, хто отримував метотрексат (метотрексат), та ті, хто не отримував метотрексат. Пацієнти, які перебували у групі без метотрексату, або раніше не отримували метотрексат, або були припинені лікування принаймні за два тижні до початку прийому досліджуваного препарату. Пацієнти продовжували приймати стабільні дози НПЗЗ та/або преднізолону ($\leq 0,2$ мг/кг/день або максимум 10 мг/день). У фазі OL LI всі пацієнти отримували адалімумаб у дозі 24 мг/м^2 до максимуму 40 мг через тиждень протягом 16 тижнів. Розподіл пацієнтів за віком та мінімальною, медіанною та максимальною дозою, отриманою протягом фази OL LI, представлено в таблиці 17.

Таблиця 17

Розподіл пацієнтів за віком та дозою адалімумабу, отриманою протягом фази OL LI

Вікова група	Кількість пацієнтів на початку дослідження n (%)	Мінімальна, середня та максимальна доза Уповноважений представник
		АНДРІЙ ГРАДУН

210

від 4 до 7 років	31 (18,1)	10, 20 та 25 мг
від 8 до 12 років	71 (41,5)	20, 25 та 40 мг
від 13 до 17 років	69 (40,4)	25, 40 та 40 мг

Пацієнти, які демонстрували відповідь 30 за шкалою Педіатричної ACR на 16-му тижні, мали право на рандомізацію у подвійну сліпу (DB) фазу та отримували або адалімумаб 24 мг/м² до максимуму 40 мг, або плацебо кожні два тижні протягом додаткових 32 тижнів або до загострення захворювання. Критерії загострення захворювання визначалися як погіршення на $\geq 30\%$ від початкового рівня за ≥ 3 з 6 основних критеріїв Педіатричної ACR, ≥ 2 активних суглобів та покращення на $> 30\%$ не більше ніж за 1 з 6 критеріїв. Через 32 тижні або під час загострення захворювання пацієнти мали право на участь у відкритій розширеній фазі дослідження.

Таблиця 18

Відповіді Ped ACR 30 у дослідженні ЮІА

Стратум	Метотрексат		Без метотрексату	
Фаза				
OL-LI 16 тижнів				
Відповідь Ped ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Результати ефективності				
Подвійне сліпе лікування 32 тижні	Адалімуаб/MTX (N = 38)	Плацебо/метокситренатралгексат (N = 37)	Адалімуаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Загострення захворювання наприкінці 32 тижнів ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Медіанний час до загострення захворювання	> 32 тижні	20 тижнів	> 32 тижні	14 тижнів

^a Відповіді за шкалою Ped ACR 30/50/70 на 48-му тижні значно перевищували показники пацієнтів, які отримували плацебо.

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Серед тих, хто відповів на 16-му тижні (n=144), педіатричні відповіді ACR 30/50/70/90 зберігалися протягом шести років у фазі OLE у пацієнтів, які отримували адалімумаб протягом усього дослідження. Усі 19 учасників, з яких 11 у початковій віковій групі від 4 до 12 років та 8 у початковій віковій групі від 13 до 17 років, отримували лікування 6 років до початку

Загальна відповідь була, як правило, кращою, і у меншій кількості пацієнтів вироблялися антитіла при лікуванні комбінацією адаліумабу та метотрексату порівняно з адаліумабом окремо. Беручи до уваги ці результати, препарат Юфліма рекомендується застосовувати в комбінації з метотрексатом та як монотерапію пацієнтам, яким застосування метотрексату недоцільне (див. розділ 4.2).

пЮІА II

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 32 дітей (віком від 2 до 4 років або віком від 4 років і вагою < 15 кг) з помірно тяжкою та тяжкою активною поліартикулярною ювенільною ідіопатичною анемією (ЮІА). Пацієнти отримували адаліумаб у дозі 24 мг/м² площі поверхні тіла (ПТТ) до максимуму 20 мг кожні два тижні одноразово шляхом підшкірної ін'єкції протягом щонайменше 24 тижнів. Під час дослідження більшість учасників одночасно застосовували метотрексат, менше повідомляли про застосування кортикостероїдів або НПЗЗ.

На 12-му та 24-му тижні відповідь PedACR30 становила 93,5% та 90,0% відповідно, згідно з методом спостережуваних даних. Частка учасників з PedACR50/70/90 на 12-му та 24-му тижні становила 90,3%/61,3%/38,7% та 83,3%/73,3%/36,7% відповідно. Серед тих, хто відповів (Paediatric ACR 30) на 24-му тижні (n=27 з 30 пацієнтів), відповіді Pediatric ACR 30 зберігалися до 60 тижнів у фазі OLE у пацієнтів, які отримували адаліумаб протягом цього періоду часу. Загалом 20 учасників отримували лікування протягом 60 тижнів або довше.

Артрит, пов'язаний з ентезитами

Безпеку та ефективність адаліумабу оцінювали в багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні за участю 46 пацієнтів дитячого віку (віком від 6 до 17 років) з артритом, пов'язаним з ентезитами середнього ступеня тяжкості. Пацієнтів рандомізували для отримання або 24 мг/м² площі поверхні тіла (ПТТ) адаліумабу до максимуму 40 мг, або плацебо кожні 2 тижні протягом 12 тижнів. Після подвійного сліпого періоду проводився відкритий (ВЛ) період, протягом якого пацієнти отримували 24 мг/м² ПТТ адаліумабу до максимуму 40 мг кожні 2 тижні підшкірно протягом додаткових 192 тижнів. Первинною кінцевою точкою була відсоткова зміна від початкового рівня до 12-го тижня кількості активних суглобів з артритом (набряк не спричинений деформацією або суглоби з втратою рухливості плюс біль та/або чутливість), яка була досягнута із середнім відсотковим зменшенням на -62,6% (медіана відсоткової зміни -88,9%) у пацієнтів групи адаліумабу порівняно з -11,6% (медіана відсоткової зміни -50,0%) у пацієнтів групи плацебо. Покращення кількості активних суглобів з артритом зберігалось протягом періоду OL до 156-го тижня у 26 з 31 (84%) пацієнтів групи адаліумабу, які залишилися в дослідженні. Хоча це не було статистично значущим, більшість пацієнтів продемонстрували клінічне покращення вторинних кінцевих точок, таких як кількість ділянок ентезиту, кількість болючих суглобів (КБС), кількість набряклих суглобів (КНС), відповідь за шкалою Paediatric ACR 50 та відповідь за шкалою Paediatric ACR 70.

Бляшковий псоріаз у дітей

Ефективність адаліумабу оцінювали в рандомізованому, подвійному сліпому, контрольованому дослідженні за участю 114 пацієнтів дитячого віку віком від 4 років з тяжким хронічним бляшковим псоріазом (що визначалося за PGA ≥ 4 або ураженням $> 20\%$ BSA або ураженням $> 10\%$ BSA з дуже товстими ураженнями або PASI ≥ 20 або за клінічно

значущим ураженням обличчя, геніталій або рук/стоп), у яких не було досягнуто належного контролю за допомогою місцевої терапії та геліотерапії або фототерапії.

Пацієнти отримували адаліумаб 0,8 мг/кг кожні тиждень (до 40 мг), 0,4 мг/кг кожні тиждень (до 20 мг) або метотрексат 0,1-0,4 мг/кг щотижня (до 25 мг). На 16-му тижні більше пацієнтів, рандомізованих для отримання адаліумабу 0,8 мг/кг, мали позитивну відповідь на ефективність (наприклад, PASI 75), ніж тих, хто був рандомізований для отримання 0,4 мг/кг кожні тиждень або метотрексату.

Таблиця 19

Результати ефективності лікування бляшкового псоріазу у дітей через 16 тижнів

	Метотрексат ^a N=37	Адаліумаб 0,8 мг/кг кожний тиждень N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чіткий/мінімальний ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = метотрексат

^b P=0,027, адаліумаб 0,8 мг/кг порівняно з метотрексатом

^c P=0,083, адаліумаб 0,8 мг/кг порівняно з метотрексатом

Пацієнти, які досягли PASI 75 та PGA без ознак або мінімального рівня, були виключені з лікування на термін до 36 тижнів та перебували під наглядом щодо втрати контролю над захворюванням (тобто погіршення PGA щонайменше на 2 ступені). Потім пацієнти отримували повторне лікування адаліумабом у дозі 0,8 мг/кг кожні тиждень протягом додаткових 16 тижнів, і показники відповіді, що спостерігалися під час повторного лікування, були подібними до попереднього подвійного сліпого періоду: відповідь PASI 75 становила 78,9% (15 з 19 учасників) та PGA без ознак або мінімального рівня – 52,6% (10 з 19 учасників).

У відкритому періоді дослідження чіткі або мінімальні відповіді за шкалою PASI 75 та PGA зберігалися протягом додаткових 52 тижнів без жодних нових даних щодо безпеки.

Хвороба Крона у дітей

Адаліумаб оцінювали в багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому клінічному дослідженні, розробленому для оцінки ефективності та безпеки індукційної та підтримуючої терапії дозами, що залежать від маси тіла (< 40 кг або ≥ 40 кг), у 192 дітей віком від 6 до 17 років (включно) з хворобою Крона (ХК) середнього та тяжкого ступеня, що визначалася як індекс активності хвороби Крона у дітей (PCDAI) > 30. Учасники повинні були зазнати невдачі в проведенні стандартної терапії ХК (включаючи кортикостероїди та/або імуномодулятори). Учасники також могли раніше втратити відповідь або мати непереносимість інфліксимабу.

Усі учасники отримували відкриту індукційну терапію в дозі, що базувалася на їхній початковій масі тіла: 160 мг на 0-му тижні та 80 мг на 2-му тижні для учасників з масою тіла ≥ 40 кг, та 80 мг та 40 мг відповідно для учасників з масою тіла < 40 кг.

На 4-му тижні учасників дослідження було рандомізовано у співвідношенні 1:1 залежно від їхньої маси тіла на той час для схем підтримки з низькою або стандартною дозою, як показано в таблиці 20.

Таблиця 20

Підтримуючий режим

26 ЖОВ 2025



Уповноважений
представник
Андрій Градун
АНДРІЙ ГРАДУН

Вага пацієнта	Низька доза	Стандартна доза
< 40 кг	10 мг один раз на тиждень	20 мг один раз на тиждень
≥ 40 кг	20 мг один раз на тиждень	40 мг один раз на тиждень

Результати ефективності

Первинною кінцевою точкою дослідження була клінічна ремісія на 26-му тижні, що визначалася як бал PCDAI ≤ 10 .

Показники клінічної ремісії та клінічної відповіді (визначеної як зниження балу за шкалою PCDAI щонайменше на 15 балів від початкового рівня) представлені в таблиці 21. Показники припинення прийому кортикостероїдів або імуномодуляторів представлені в таблиці 22.

Таблиця 21

Дослідження педіатричної хвороби Крона

Клінічна ремісія та відповідь на PCDAI

	Стандартна доза 40/20 мг один раз на тиждень N = 93	Низька доза 20/10 мг один раз на тиждень N = 95	P- значення *
Тиждень 26			
Клінічна ремісія	38,7%	28,4%	0,075
Клінічна відповідь	59,1%	48,4%	0,073
Тиждень 52			
Клінічна ремісія	33,3%	23,2%	0,100
Клінічна відповідь	41,9%	28,4%	0,038
* значення p для порівняння стандартної та низької дози.			

Таблиця 22

Дослідження педіатричної хвороби Крона

припинення прийому кортикостероїдів або імуномодуляторів та ремісія фістули

	Стандартна доза 40/20 мг один раз на тиждень	Низька доза 20/10 мг один раз на тиждень	Значення P ¹
Припинено прийом кортикостероїдів	N= 33	N=38	
Тиждень 26	84,8%	65,8%	0,066
Тиждень 52	69,7%	60,5%	0,420
Припинення прийому імуномодуляторів ²	N=60	N=57	

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Тиждень 52	30,0%	29,8%	0,983
Ремісія фістули ³	N=15	N=21	
Тиждень 26	46,7%	38,1%	0,608
Тиждень 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ р-значення для порівняння стандартної дози та низької дози.

² Імуносупресивну терапію можна було припинити лише на 26 тижні або пізніше на розсуд дослідника, якщо учасник відповідав критерію клінічної відповіді.

³ визначається як закриття всіх фістул, з яких на початку дослідження була кровотеча протягом щонайменше 2 послідовних візитів після початку дослідження

Статистично значуще збільшення (покращення) від початкового рівня до 26-го та 52-го тижнів спостерігалось в обох групах лікування.

Статистично та клінічно значущі покращення порівняно з вихідним рівнем також спостерігалися в обох групах лікування за параметрами якості життя (включаючи IMPACT III).

Сто пацієнтів (n=100) з дослідження дитячої хвороби Крона продовжили участь у відкритому довгостроковому розширеному дослідженні. Після 5 років терапії адалімумабом 74,0% (37/50) з 50 пацієнтів, які залишилися в дослідженні, продовжували перебувати в клінічній ремісії, а 92,0% (46/50) пацієнтів продовжували мати клінічну відповідь згідно з PCDAI.

Дитячий увеїт

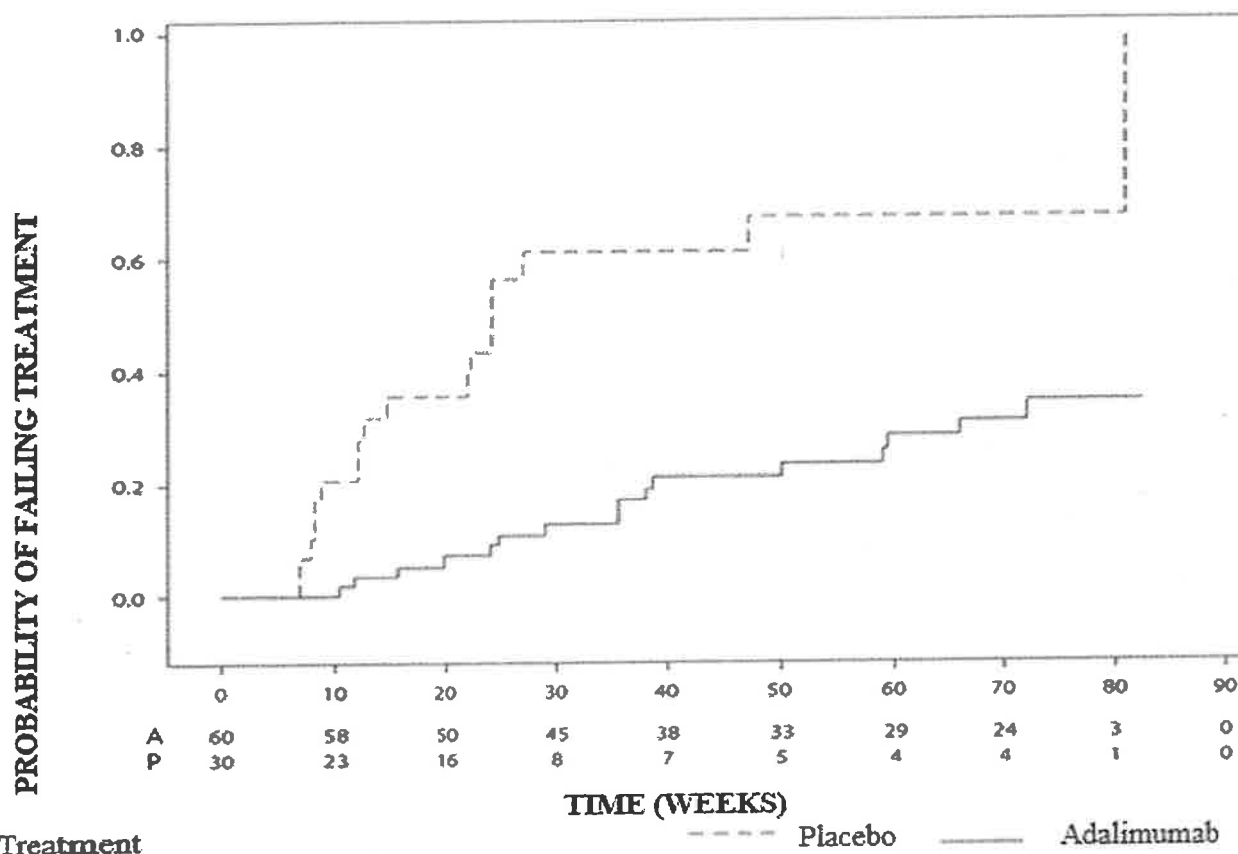
Безпеку та ефективність адалімумабу оцінювали в рандомізованому, подвійному сліпому, контрольованому дослідженні за участю 90 пацієнтів дитячого віку віком від 2 до < 18 років з активним неінфекційним переднім увеїтом, пов'язаним з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), які були рефрактерними до лікування метотрексатом протягом щонайменше 12 тижнів. Пацієнти отримували або плацебо, або 20 мг адалімумабу (якщо < 30 кг), або 40 мг адалімумабу (якщо ≥ 30 кг) кожні два тижні в комбінації з їхньою базовою дозою метотрексату.

Первинною кінцевою точкою був «час до неефективності лікування». Критеріями, що визначали неефективність лікування, були погіршення або стійка відсутність покращення запалення очей, часткове покращення з розвитком стійких супутніх очних захворювань або погіршення супутніх очних захворювань, заборона на супутнє застосування препаратів та призупинення лікування на тривалий період часу.

Клінічна відповідь

Адалімумаб значно подовжив час до невдалого результату лікування порівняно з плацебо (див. Рисунок 2, $P < 0,0001$ за логарифмічним ранговим тестом). Медіана часу до невдалого результату лікування становила 24,1 тижні для пацієнтів, які отримували плацебо, тоді як медіану часу до невдалого результату лікування неможливо було оцінити для пацієнтів, які отримували адалімумаб, оскільки менше половини з цих пацієнтів зазнали невдалого результату лікування. Адалімумаб значно знизив ризик невдалого результату лікування на 75% порівняно з плацебо, що показано коефіцієнтом ризику ($HR = 0,25$ [95% ДІ: 0,12; 0,49]).

Рисунок 2: Криві Каплана-Мейєра, що підсумовують час до неефективності лікування в дослідженні педіатричного увеїту



Примітка: P = Плацебо (кількість у групі ризику); A = Адалімумаб (кількість у групі ризику).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Поглинання та розподіл

Після підшкірного введення 24 мг/м^2 (максимум 40 мг) кожні два тижні пацієнтам з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) віком від 4 до 17 років середня мінімальна рівноважна концентрація адалімумабу в сироватці крові (значення, виміряні з 20-го по 48-й тиждень) становила $5,6 \pm 5,6 \text{ мкг/мл}$ (102% CV) для адалімумабу без супутнього метотрексату та $10,9 \pm 5,2 \text{ мкг/мл}$ (47,7% CV) з супутнім метотрексатом.

У пацієнтів з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) віком від 2 до 4 років або віком від 4 років та вагою $< 15 \text{ кг}$, які отримували адалімумаб у дозі 24 мг/м^2 , середня мінімальна рівноважна концентрація адалімумабу в сироватці крові становила $6,0 \pm 6,1 \text{ мкг/мл}$ (101% CV) для адалімумабу без супутнього метотрексату та $7,9 \pm 5,6 \text{ мкг/мл}$ (71,2% CV) для супутнього метотрексату.

Після підшкірного введення 24 мг/м^2 (максимум 40 мг) кожні два тижні пацієнтам з артритом, пов'язаним з ентезитами, віком від 6 до 17 років, середня мінімальна рівноважна концентрація адалімумабу в сироватці крові (значення, виміряні на 24-му тижні) становила $8,8 \pm 6,6 \text{ мкг/мл}$ для адалімумабу без супутнього метотрексату та $11,8 \pm 4,3 \text{ мкг/мл}$ з супутнім метотрексатом.

Після підшкірного введення $0,8 \text{ мг/кг}$ (максимум 40 мг) кожні два тижні дітям із хронічним бляшковим псоріазом середня мінімальна концентрація адалімумабу в стаціонарному стані $\pm$ стандартне відхилення становила приблизно $7,4 \pm 5,8 \text{ мкг/мл}$ (79% коефіцієнт варіації).

У дітей з помірним та тяжким перебігом хвороби Крона індукційна доза адаліумабу у відкритому клінічному застосуванні становила 160/80 мг або 80/40 мг на 0-му та 2-му тижні відповідно, залежно від порогового значення маси тіла 40 кг. На 4-му тижні пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 до групи підтримуючої терапії зі стандартною дозою (40/20 мг кожні один тиждень) або низькою дозою (20/10 мг кожні один тиждень) залежно від їхньої маси тіла. Середня ($\pm$ SD) мінімальна концентрація адаліумабу в сироватці крові, досягнута на 4-му тижні, становила $15,7 \pm 6,6$ мкг/мл для пацієнтів ≥ 40 кг (160/80 мг) та $10,6 \pm 6,1$ мкг/мл для пацієнтів < 40 кг (80/40 мг).

Для пацієнтів, які продовжували приймати рандомізовану терапію, середні ($\pm$ SD) мінімальні концентрації адаліумабу на 52-му тижні становили $9,5 \pm 5,6$ мкг/мл для групи стандартної дози та $3,5 \pm 2,2$ мкг/мл для групи низької дози. Середні мінімальні концентрації зберігалися у пацієнтів, які продовжували отримувати лікування адаліумабом кожні 2 тижні протягом 52 тижнів. Для пацієнтів, у яких дозу збільшували з кожні 2 тижні до щотижневого режиму, середні ($\pm$ SD) концентрації адаліумабу в сироватці крові на 52-му тижні становили $15,3 \pm 11,4$ мкг/мл (40/20 мг, щотижня) та $6,7 \pm 3,5$ мкг/мл (20/10 мг, щотижня).

Експозицію адаліумабу у дітей з увеїтом було передбачено за допомогою популяційного фармакокінетичного моделювання та симуляції на основі фармакокінетики перехресних показань у інших дітей (дитячий псоріаз, ювенільний ідіопатичний артрит, хвороба Крона у дітей та артрит, пов'язаний з ентезитами). Клінічні дані щодо застосування навантажувальної дози у дітей віком до 6 років відсутні. Прогнозовані експозиції вказують на те, що за відсутності метотрексату навантажувальна доза може призвести до початкового збільшення системної експозиції.

Зв'язок між експозицією та реакцією у дітей

На основі даних клінічних випробувань у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артралгічним артритом (ЮІА) (пЮІА та ERA) було встановлено взаємозв'язок між експозицією та реакцією між концентраціями в плазмі та відповіддю PedACR 50. Видима концентрація адаліумабу в плазмі, яка забезпечує половину максимальної ймовірності відповіді PedACR 50 (EC50), становила 3 мкг/мл (95% ДІ: 1-6 мкг/мл).

Залежність між експозицією та реакцією між концентрацією адаліумабу та ефективністю у дітей з тяжким хронічним бляшковим псоріазом була встановлена для PASI 75 та PGA clear або minimal відповідно. PASI 75 та PGA clear або minimal збільшувалися зі збільшенням концентрації адаліумабу, обидва з подібною видимою EC50 приблизно 4,5 мкг/мл (95% ДІ 0,4-47,6 та 1,9-10,5 відповідно).

Дорослі

Після підшкірного введення одноразової дози 40 мг абсорбція та розподіл адаліумабу були повільними, причому пікова концентрація в сироватці крові досягалася приблизно через 5 днів після введення. Середня абсолютна біодоступність адаліумабу, оцінена на основі трьох досліджень після одноразової підшкірної дози 40 мг, становила 64%. Після одноразових внутрішньовенних доз у діапазоні від 0,25 до 10 мг/кг концентрації були пропорційними до дози. Після доз 0,5 мг/кг (~40 мг) кліренс коливався від 11 до 15 мл/год, об'єм розподілу (V_{ss}) коливався від 5 до 6 літрів, а середній термінальний період напіввиведення становив приблизно два тижні. Концентрації адаліумабу в синовіальній рідині у кількох пацієнтів з ревматоїдним артритом коливалися від 31 до 96% від концентрації в сироватці крові.

Після підшкірного введення 40 мг адаліумабу кожні два тижні дорослим пацієнтам з ревматоїдним артритом (РА) середні мінімальні концентрації адаліумабу у стаціонарному стані становили приблизно 5 мкг/мл (без супутнього застосування метотрексату) та від 8 до 9 мкг/мл (з супутнім застосуванням метотрексату) відповідно. Мінімальні рівні адаліумабу в сироватці крові у стаціонарному стані збільшувалися приблизно пропорційно дозі після підшкірного введення 20, 40 та 80 мг кожні два тижні та щотижня.

У дорослих пацієнтів з псоріазом середня мінімальна рівноважна концентрація становила 5 мкг/мл під час монотерапії адаліумабом 40 мг кожні два тижні.

У пацієнтів із хворобою Крона навантажувальна доза адаліумабу 80 мг на 0-му тижні, а потім 40 мг адаліумабу на 2-му тижні, досягає мінімальної концентрації адаліумабу в сироватці крові приблизно 5,5 мкг/мл протягом індукційного періоду. Навантажувальна доза адаліумабу 160 мг на 0-му тижні, а потім 80 мг адаліумабу на 2-му тижні, досягає мінімальної концентрації адаліумабу в сироватці крові приблизно 12 мкг/мл протягом індукційного періоду. Середні стаціонарні мінімальні рівні приблизно 7 мкг/мл спостерігалися у пацієнтів із хворобою Крона, які отримували підтримуючу дозу 40 мг адаліумабу кожні два тижні.

У дорослих пацієнтів з увеїтом навантажувальна доза адаліумабу 80 мг на тижні 0, а потім 40 мг адаліумабу кожні два тижні, починаючи з тижня 1, призвела до середньої стаціонарної концентрації приблизно від 8 до 10 мкг/мл.

Фармакокінетичне та фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання та симуляція популяції передбачали порівнянню експозицію та ефективність адаліумабу у пацієнтів, які отримували 80 мг кожні два тижні, порівняно з 40 мг щотижня (включаючи дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, гепатитом, виразковим колітом, хворобою Крона або псоріазом, пацієнтів з підлітковим гепатитом та пацієнтів дитячого віку вагою ≥ 40 кг з хворобою Крона та виразковим колітом).

Виведення

Фармакокінетичний аналіз популяції з даними понад 1300 пацієнтів з ревматоїдним артритом виявив тенденцію до вищого видимого кліренсу адаліумабу зі збільшенням маси тіла. Після коригування на різницю у вазі стать та вік, мабуть, мали мінімальний вплив на кліренс адаліумабу. Рівні вільного адаліумабу в сироватці крові (не зв'язаного з антитілами до адаліумабу, ААА) спостерігалися нижчими у пацієнтів з вимірюваним ААА.

Порушення функції печінки або нирок

Адаліумаб не досліджувався у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людини, засновані на дослідженнях токсичності одноразової дози, токсичності повторних доз та генотоксичності.

Дослідження ембріо-фетальної токсичності/перинатального розвитку було проведено на макаках-яванцях у дозах 0, 30 та 100 мг/кг (9-17 мавп/група) і не виявило жодних ознак шкоди для плода, спричиненої адаліумабом. Не проводилися ні дослідження канцерогенності, ні стандартна оцінка фертильності та постнатальної токсичності з адаліумабом через

відсутність відповідних моделей для антитіл з обмеженою перехресною реактивністю до TNF гризунів та через розвиток нейтралізуючих антитіл у гризунів.

6. Фармацевтичні дані

6.1 Перелік допоміжних речовин

Кислота оцтова льодяна

Натрію ацетат тригідрат

Гліцин

Полісорбат 80

Вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі запобіжні заходи щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати.

Зберігайте попередньо наповнений шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла.

Один попередньо наповнений шприц препарату Юфліма можна зберігати при температурі до 25°C протягом 31 дня. Попередньо наповнений шприц слід захищати від світла та утилізувати, якщо його не використати протягом 31 дня.

6.5 Характер та вміст контейнера

Юфліма 20 мг розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці

Розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці (скло типу I) з поршнеvim ковпачком (бромбутилова гума) та голкою з захисним кожухом (термопластичний еластомер).

Упаковка:

- 1 попередньо наповнений шприц (0,2 мл стерильного розчину) з 2 спиртовими подушечками.
- 2 попередньо наповнені шприци (0,2 мл стерильного розчину) з 2 спиртовими подушечками.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. Власник реєстраційного посвідчення

Селлтріон Хелскеар Хангарі Кфт.

1062 Будапешт

26 XCB 2025

Уповноважений
представник
АНДРІЙ ГРАДУН

Вакі ут 1-3. ВестЕнд Офіс Білдінг Бі тороні

Угорщина

8. Номер(и) реєстраційного посвідчення

Юфліма 20 мг розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. Дата першого дозволу/поновлення дозволу

Дата першої авторизації: 11 лютого 2021

10. Дата перегляду тексту

09/05/2025

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>

Переклад з нідерландської мови на українську мову

26 ЖОВ 2025

Уповноважений
представник

АНДРІЙ ГРАДУН

Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Градун Андрій)

До реєстраційного посвідчення

№ UA/21071/02/01

від 03.12.2025

Листок-вкладиш в упаковку: Інформація для пацієнта

Юфліма 20 мг розчин для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці
Адалімуаб

Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявити нову інформацію щодо безпеки. Ви можете допомогти, повідомляючи про будь-які побічні ефекти, які можуть у вас виникнути. Дивіться кінець розділу 4, щоб дізнатися, як повідомляти про побічні ефекти.

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж ваша дитина почне використовувати цей препарат, оскільки вона містить важливу інформацію.

- Збережіть цю листівку. Вам може знадобитися прочитати її ще раз.
- Ваш лікар також надасть вам Картку-нагадування для пацієнта, яка містить важливу інформацію з безпеки, про яку вам слід знати, перш ніж ваша дитина почне використовувати препарат Юфліма та під час лікування препаратом Юфліма. Тримайте цю Картку-нагадування для пацієнта при собі або у вашої дитини.
- Якщо у вас виникнуть додаткові питання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений лише вашій дитині. Не передавайте його іншим особам. Він може завдати їй шкоди, навіть якщо ознаки захворювання такі ж, як у вашої дитини.
- Якщо у вашої дитини виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до лікаря або фармацевта. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій листівці-вкладці. Див. розділ 4.

Що міститься в цій листівці

1. Що таке Юфліма та для чого її використовують
2. Що потрібно знати, перш ніж ваша дитина використовуватиме Юфліму
3. Як використовувати Юфліму
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Юфліму
6. Вміст упаковки та інша інформація
7. Інструкція із застосування

1. Що таке Юфліма та для чого її використовують

Юфліма містить активну речовину адалімуаб.

Юфліма призначена для лікування таких запальних захворювань:

- Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит
- Артрит, пов'язаний з ентезитами
- Бляшковий псоріаз у дітей
- Хвороба Крона у дітей
- Дитячий увеїт



**Уповноважений
представник**
Андрій Градун
АНДРІЙ ГРАДУН

Активним інгредієнтом препарату Юфліма є адаліумаб – це людське моноклональне антитіло. Моноклональні антитіла – це білки, які прикріплюються до певної мішені в організмі.

Мішенню адаліумабу є білок, який називається фактором некрозу пухлини (TNF α), що бере участь в імунній (захисній) системі та присутній у підвищених рівнях при запальних захворюваннях, перелічених вище. Зв'язуючись з TNF α , Юфліма зменшує процес запалення при цих захворюваннях.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит – це запальне захворювання суглобів, яке зазвичай вперше проявляється в дитинстві.

Юфліма використовується для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у пацієнтів віком від 2 років. Вашій дитині спочатку можуть бути призначені інші препарати, що модифікують перебіг захворювання, такі як метотрексат. Якщо ці препарати недостатньо ефективні, вашій дитині буде призначено Юфліму для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту.

Ваш лікар вирішить, чи слід застосовувати препарат Юфліма з метотрексатом чи окремо.

Артрит, пов'язаний з ентезитами

Артрит, пов'язаний з ентезитами, – це запальне захворювання суглобів та місць з'єднання сухожиль з кісткою.

Юфліма використовується для лікування артриту, пов'язаного з ентезитами, у пацієнтів віком від 6 років. Вашій дитині спочатку можуть бути призначені інші препарати, що модифікують перебіг захворювання, такі як метотрексат. Якщо ці препарати недостатньо ефективні, вашій дитині буде призначено Юфліму для лікування артриту, пов'язаного з ентезитами.

Бляшковий псоріаз у дітей

Бляшковий псоріаз – це захворювання шкіри, яке характеризується появою червоних, лускатих, кіркових плям на шкірі, вкритих сріблястими лусочками. Бляшковий псоріаз також може вражати нігті, змушуючи їх кришитися, потовщуватися та відшаровуватися від нігтьового ложа, що може бути болючим. Вважається, що псоріаз спричинений проблемою з імунною системою організму, що призводить до підвищеного вироблення клітин шкіри.

Юфліма застосовується для лікування важкого хронічного бляшкового псоріазу у дітей та підлітків віком від 4 до 17 років, для яких місцева терапія та фототерапія не дуже спрацювали або вони не підходять.

Хвороба Крона у дітей

Хвороба Крона – це запальне захворювання травного тракту.

Юфліма використовується для лікування хвороби Крона середнього та важкого ступеня у дітей та підлітків віком від 6 до 17 років.

Вашій дитині можуть спочатку дати інші ліки. Якщо ці ліки не подіють достатньо добре, вашій дитині дадуть Юфліму для зменшення ознак та симптомів її захворювання.

Дитячий увеїт

Неінфекційний увеїт – це запальне захворювання, що вражає певні частини ока.

Юфліма застосовується для лікування дітей віком від 2 років із хронічним неінфекційним увеїтом із запаленням, що вражає передню частину ока.

Це запалення може призвести до погіршення зору та/або появи плаваючих плям в оці (чорних цяток або тонких ліній, що рухаються по полю зору). Юфліма діє шляхом зменшення цього запалення.

Вашій дитині можуть спочатку дати інші ліки. Якщо ці ліки не подіють достатньо добре, вашій дитині дадуть Юфліму для зменшення ознак та симптомів її захворювання.

2. Що потрібно знати, перш ніж ваша дитина використовуватиме Юфліму

Не використовуйте Юфліму:

- Якщо у вашої дитини алергія на адаліумаб або будь-який інший інгредієнт цього препарату (перелічений у розділі 6).
- Якщо у вашої дитини активний туберкульоз або інші тяжкі інфекції (див. «Попередження та запобіжні заходи»). Важливо повідомити лікаря, якщо у вашої дитини є симптоми інфекцій, наприклад, лихоманка, рани, відчуття втоми, проблеми із зубами.
- Якщо у вашої дитини помірна або тяжка серцева недостатність. Важливо повідомити лікаря, якщо у вашої дитини було або є серйозне захворювання серця (див. «Попередження та запобіжні заходи»).

Попередження та запобіжні заходи

Перед використанням препарату «Юфліма» проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.

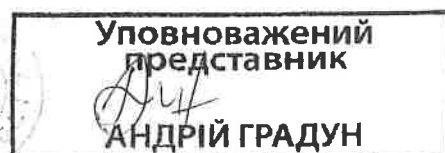
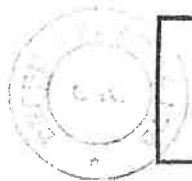
Алергічні реакції

- Якщо у вашої дитини виникнуть алергічні реакції з такими симптомами, як стиснення у грудях, хрипи, запаморочення, набряк або висип, припиніть вводити більше препарату Юфліма та негайно зверніться до лікаря, оскільки в рідкісних випадках ці реакції можуть бути небезпечними для життя.

Інфекції

- Якщо у вашої дитини є інфекція, включаючи хронічну інфекцію або інфекцію в одній частині тіла (наприклад, виразка ноги), проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж розпочинати прийом препарату Юфліма. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.
- Ваша дитина може легше захворіти на інфекції під час лікування препаратом Юфліма. Цей ризик може зрости, якщо у вашої дитини є проблеми з легенями. Ці інфекції можуть бути серйозними та включати:
 - туберкульоз
 - інфекції, спричинені вірусами, грибами, паразитами або бактеріями
 - важка інфекція крові (сепсис)

У рідкісних випадках ці інфекції можуть бути небезпечними для життя. Важливо повідомити лікаря, якщо у вашої дитини з'являються такі симптоми, як лихоманка, рани,



відчуття втоми або проблеми із зубами. Ваш лікар може порадити вам припинити використання препарату Юфліма на деякий час.

- Повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина проживає або подорожує в регіонах, де грибкові інфекції (наприклад, гістоплазмоз, кокцидіодомікоз або бластомікоз) є дуже поширеними.
- Повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини були інфекції, які постійно рецидивують, або інші стани, що підвищують ризик інфекцій.
- Ваша дитина та її лікар повинні звертати особливу увагу на ознаки інфекції під час лікування препаратом Юфліма. Важливо повідомити лікаря, якщо у вашої дитини з'являються симптоми інфекцій, такі як лихоманка, рани, відчуття втоми або проблеми із зубами.

Туберкульоз

- Оскільки у пацієнтів, які отримували Юфліму, повідомлялося про випадки туберкульозу, ваш лікар перед початком лікування Юфлімою обстежить вашу дитину на наявність ознак та симптомів туберкульозу. Це включатиме ретельне медичне обстеження, включаючи збір анамнезу вашої дитини та відповідні скринінгові тести (наприклад, рентген грудної клітки та туберкулінову пробу). Проведення та результати цих тестів слід записати в Картку-пам'ятку пацієнта вашої дитини.
 - Дуже важливо повідомити лікаря, якщо ваша дитина коли-небудь хворіла на туберкульоз, або якщо ваша дитина була в тісному контакті з особою, яка хворіла на туберкульоз. Якщо у вашої дитини активний туберкульоз, не використовуйте препарат Юфліма.
 - Туберкульоз може розвинутиися під час терапії, навіть якщо ваша дитина отримала лікування для профілактики туберкульозу.
 - Якщо під час або після терапії з'являться симптоми туберкульозу (наприклад, кашель, який не минає, втрата ваги, нестача енергії, легка лихоманка) або будь-яка інша інфекція, негайно повідомте свого лікаря.

Гепатит В

- Повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина є носієм вірусу гепатиту В (ВГВ), якщо у нього/неї активний ВГВ або якщо ви вважаєте, що у вас може бути ризик зараження ВГВ.
 - Ваш лікар повинен перевірити вашу дитину на наявність вірусу гепатиту В. У людей, які є носіями вірусу В, Юфліма може спричинити повторну активацію вірусу.
 - У деяких рідкісних випадках, особливо якщо ваша дитина приймає інші ліки, що пригнічують імунну систему, реактивізація HBV може бути небезпечною для життя.

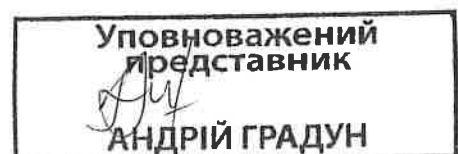
Хірургічне втручання або стоматологічна процедура

- Якщо вашій дитині планується операція або стоматологічне втручання, повідомте лікаря, що ваша дитина приймає препарат Юфліма. Ваш лікар може рекомендувати тимчасово припинити прийом препарату Юфліма.

Демієлінізуюча хвороба

- Якщо у вашої дитини є або розвивається демієлінізуюче захворювання (захворювання, яке вражає ізоляційний шар навколо нервів, таке як розсіяний склероз), ваш лікар вирішить, чи слід їй отримувати препарат Юфліма, чи продовжувати його отримувати. Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вашої дитини виникнуть такі симптоми, як зміни зору, слабкість у руках або ногах, оніміння чи поколювання в будь-якій частині тіла.

Вакцинації



- Деякі вакцини можуть спричиняти інфекції та не слід вводити їх під час лікування препаратом Юфліма.

- Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, перш ніж ваша дитина отримуватиме будь-які вакцини.
- Рекомендується, щоб дітям, якщо це можливо, зробили всі заплановані щеплення для їхнього віку, перш ніж розпочати лікування препаратом Юфліма.
- Якщо ваша дитина отримала Юфліму під час вагітності, її дитина може мати підвищений ризик розвитку такої інфекції протягом приблизно п'яти місяців після останньої дози Юфліми, яку вона отримала під час вагітності. Важливо, щоб ви повідомили лікарів її дитини та інших медичних працівників про застосування Юфліми вашою дитиною під час вагітності, щоб вони могли вирішити, коли її дитина повинна отримати будь-яку вакцину.

Серцева недостатність

- Якщо у вашої дитини легка серцева недостатність і вона лікується препаратом Юфліма, лікар повинен ретельно контролювати стан її серцевої недостатності. Важливо повідомити лікаря, якщо у вашої дитини було або є серйозне захворювання серця. Якщо у неї з'являться нові або погіршаться симптоми серцевої недостатності (наприклад, задишка або набряк ніг), необхідно негайно звернутися до лікаря.
Ваш лікар вирішить, чи слід вашій дитині отримувати Юфліму.

Лихоманка, синці, кровотеча або блідість

- У деяких пацієнтів організм може не виробляти достатньо кров'яних клітин, які борються з інфекціями або допомагають вашій дитині зупинити кровотечу. Ваш лікар може вирішити припинити лікування. Якщо у вашої дитини підвищується температура, яка не спадає, з'являються легкі синці або вона дуже легко кровоточить, або виглядає дуже блідою, зверніться до лікаря негайно.

Рак

- У дітей та дорослих пацієнтів, які приймали препарат Юфліма або інші блокатори ФНП, дуже рідко спостерігалися випадки розвитку певних видів раку.
- Люди з більш серйозним ревматоїдним артритом, які хворіють на нього протягом тривалого часу, можуть мати вищий за середній ризик розвитку лімфоми (раку, що вражає лімфатичну систему) та лейкемії (раку, що вражає кров і кістковий мозок).
- Якщо ваша дитина приймає препарат Юфліма, ризик розвитку лімфоми, лейкемії або інших видів раку може зрости. У рідкісних випадках у пацієнтів, які приймали препарат Юфліма, спостерігався незвичайний та тяжкий тип лімфоми. Деякі з цих пацієнтів також отримували азатіоприн або 6-меркаптопурин.
- Повідомте свого лікаря, якщо ваша дитина приймає азатіоприн або 6-меркаптопурин разом з препаратом Юфліма.
- У пацієнтів, які приймали препарат Юфліма, спостерігалися випадки немеланомного раку шкіри.
- Якщо під час або після терапії з'являються нові ураження шкіри, або якщо зовнішній вигляд існуючих уражень змінюється, повідомте про це свого лікаря.



- У пацієнтів зі специфічним типом захворювання легень, яке називається хронічною обструктивною хворобою легень (ХОЗЛ), яких лікували іншим блокатором ФНП, були зареєстровані випадки раку, відмінного від лімфоми. Якщо у вашої дитини ХОЗЛ або вона завзято курить, вам слід обговорити з лікарем, чи підходить лікування блокатором ФНП для вашої дитини.

Аутоімунне захворювання

- У рідкісних випадках лікування препаратом Юфліма може призвести до вовчакоподібного синдрому. Зверніться до лікаря, якщо виникнуть такі симптоми, як постійний незрозумілий висип, лихоманка, біль у суглобах або втома.

Інші ліки та Юфліма

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ваша дитина приймає, нещодавно приймала або може приймати будь-які інші ліки.

Вашій дитині не слід приймати Юфліму з ліками, що містять такі активні речовини, через підвищений ризик серйозної інфекції:

- Анакінра
- Абатацепт.

Юфліму можна приймати разом з:

- метотрексат
- деякі протиревматичні засоби, що модифікують перебіг захворювання (наприклад, сульфасалазин, гідроксихлорохін, лефлуномід та ін'єкційні препарати золота)
- стероїди або знеболювальні препарати, включаючи нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Якщо у вас є питання, будь ласка, зверніться до свого лікаря.

Вагітність та годування груддю

- Вашій дитині слід розглянути можливість використання належної контрацепції для запобігання вагітності та продовжувати її використання протягом щонайменше 5 місяців після останнього застосування препарату Юфліма.
- Якщо ваша дитина вагітна, вважає, що може бути вагітною, або планує вагітність, зверніться до лікаря за порадою щодо прийому цього препарату.
- Юфліму слід використовувати під час вагітності лише за необхідності.

Згідно з дослідженням вагітності, не було виявлено вищого ризику вроджених вад розвитку у матерів, які отримували Юфліму під час вагітності, порівняно з матерями з тим самим захворюванням, які не отримували Юфліму.

- Юфліму можна використовувати під час годування груддю.
- Якщо ваша дитина отримувала Юфліму під час вагітності, її дитина може мати підвищений ризик зараження інфекцією.
- Важливо, щоб ви повідомили лікарів її дитини та інших медичних працівників про застосування нею препарату Юфліма під час вагітності, перш ніж дитина отримає будь-яку вакцину. Для отримання додаткової інформації про вакцини див. розділ «Попередження та запобіжні заходи».

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Юфліма може мати незначний вплив на здатність вашої дитини керувати транспортними засобами, їздити на велосипеді або працювати з механізмами. Після прийому Юфлими можуть виникнути відчуття обертання в кімнаті та порушення зору.

Юфліма містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу 0,2 мл, тобто фактично «не містить натрію».

3. Як використовувати Юфліму

Завжди використовуйте цей препарат точно так, як вам сказав лікар або фармацевт. Якщо ви не впевнені, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.

Рекомендовані дози препарату Юфліма для кожного із затверджених застосувань наведено в наступній таблиці. Ваш лікар може призначити іншу дозу препарату Юфліма, якщо вашій дитині потрібна інша доза.

Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит		
Вік або маса тіла	Скільки і як часто приймати?	Нотатки
Діти, підлітки та дорослі від 2 років вагою 30 кг або більше	40 мг кожні два тижні	Не застосовується
Діти та підлітки віком від 2 років з вагою від 10 кг до менше 30 кг	20 мг кожні два тижні	Не застосовується

Артрит, пов'язаний з ентезитами		
Вік або маса тіла	Скільки і як часто приймати?	Нотатки
Діти, підлітки та дорослі від 6 років вагою 30 кг або більше	40 мг кожні два тижні	Не застосовується
Діти та підлітки віком від 6 років з вагою від 15 кг до менше 30 кг	20 мг кожні два тижні	Не застосовується

Бляшковий псоріаз у дітей		
Вік або маса тіла	Скільки і як часто приймати?	Нотатки
Діти та підлітки віком від 4 до 17 років вагою 30 кг або більше	Перша доза 40 мг, потім 40 мг через тиждень. Після цього звичайна доза становить 40 мг кожні два тижні.	Не застосовується

Діти та підлітки віком від 4 до 17 років вагою від 15 кг до менше 30 кг	Перша доза 20 мг, потім 20 мг через тиждень. Після цього звичайна доза становить 20 мг кожні два тижні.	Не застосовується
---	--	-------------------

Хвороба Крона у дітей		
Вік або маса тіла	Скільки і як часто приймати?	Нотатки
Діти та підлітки віком від 6 до 17 років вагою 40 кг або більше	Перша доза 80 мг, потім 40 мг через два тижні. Якщо потрібна швидша реакція, лікар вашої дитини може призначити першу дозу 160 мг, а потім 80 мг через два тижні. Після цього звичайна доза становить 40 мг кожні два тижні.	Лікар вашої дитини може збільшити дозу до 40 мг щотижня або 80 мг через тиждень.
Діти та підлітки віком від 6 до 17 років вагою менше 40 кг	Перша доза 40 мг, потім 20 мг через два тижні. Якщо потрібна швидша реакція, лікар може призначити першу дозу 80 мг, а потім 40 мг через два тижні. Після цього звичайна доза становить 20 мг кожні два тижні.	Лікар вашої дитини може збільшити дозу до 20 мг щотижня.

Дитячий увеїт		
Вік або маса тіла	Скільки і як часто взяти?	Нотатки
Діти та підлітки віком від 2 років з масою тіла менше 30 кг	20 мг кожні два тижні	Ваш лікар може призначити початкову дозу 40 мг, яку слід приймати за тиждень до початку звичайної дози 20 мг кожні два тижні. Юфліму рекомендується використовувати в комбінації з метотрексатом.

Діти та підлітки віком від 2 років з вагою 30 кг або більше	40 мг кожні два тижні	Ваш лікар може призначити початкову дозу 80 мг, яку слід приймати за тиждень до початку звичайної дози 40 мг кожні два тижні. Юфліму рекомендується використовувати в комбінації з метотрексатом.
---	-----------------------	---

Спосіб та шлях введення

Юфліма вводиться шляхом підшкірного введення (ін'єкції під шкіру).

Детальні інструкції щодо ін'єкцій препарату Юфліма наведено в розділі 7 «Інструкція із застосування». Якщо ви використали більше препарату Юфліма, ніж потрібно

Якщо ви випадково ввели Юфліму частіше, ніж призначив лікар або фармацевт, зателефонуйте своєму лікарю або фармацевту та повідомте їм, що ваша дитина прийняла більше ліків. Завжди беріть із собою зовнішню упаковку ліків, навіть якщо вона порожня.

Якщо ви забули використати Юфліму

Якщо ви забули зробити дитині ін'єкцію, вам слід ввести наступну дозу препарату Юфліма, як тільки ви згадаєте. Потім дайте наступну дозу вашій дитині, як би ви це зробили у ваш початковий запланований день, якби ви не забули зробити дозу.

Якщо ви припинили використовувати Юфліму

Рішення про припинення використання препарату Юфліма слід обговорити з лікарем. Симптоми вашої дитини можуть повернутися, якщо ви припините використання препарату Юфліма.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони проявляються не у всіх. Більшість побічних ефектів є легкими або помірними. Однак деякі з них можуть бути серйозними та потребувати лікування. Побічні ефекти можуть виникати щонайменше до 4 місяців після останньої ін'єкції препарату Юфліма.

Негайно повідомте свого лікаря, якщо ви помітили будь-що з переліченого нижче

- сильний висип, кропив'янка або інші ознаки алергічної реакції
- набрякли обличчя, руки, ноги
- проблеми з диханням, ковтанням
- задишка при фізичній активності або в положенні лежачи, або набряк ніг

Повідомте свого лікаря якомога швидше, якщо ви помітили будь-що з переліченого нижче

- ознаки інфекції, такі як лихоманка, нудота, рани, проблеми з зубами, печіння при сечовипусканні
- відчуття слабкості або втоми
- кашель
- поколювання
- оніміння
- подвійне бачення
- слабкість руки або ноги
- шишка або відкрита рана, яка не загоюється
- ознаки та симптоми, що свідчать про захворювання крові, такі як постійна лихоманка, синці, кровотеча, блідість

Симптоми, описані вище, можуть бути ознаками перелічених нижче побічних ефектів, які спостерігалися при застосуванні препарату Юфліма.

Дуже поширений(може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- реакції у місці ін'єкції (включаючи біль, набряк, почервоніння або свербіж)
- інфекції дихальних шляхів (включаючи застуду, нежить, інфекцію пазух, пневмонію)
- головний біль
- біль у животі
- нудота та блювота
- висип
- біль у опорно-руховому апараті

Звичайний (може вражати до 1 з 10 осіб)

- серйозні інфекції (включаючи отруєння крові та грип)
- кишкові інфекції (включаючи гастроентерит)
- шкірні інфекції (включаючи целюліт та оперізуючий лишай)
- вушні інфекції
- інфекції ротової порожнини (включаючи зубні інфекції та герпес)
- інфекції репродуктивних шляхів
- інфекція сечовивідних шляхів
- грибові інфекції
- інфекції суглобів
- доброякісні пухлини
- рак шкіри
- алергічні реакції (включаючи сезонну алергію)
- зневоднення
- перепади настрою (включаючи депресію)
- тривога
- труднощі зі сном
- розлади чутливості, такі як поколювання, поколювання або оніміння
- мігрень
- стиснення нервових корінців (включаючи біль у попереку та нозі)
- порушення зору
- запалення ока



- запалення повік та набряк очей
- запаморочення (відчуття запаморочення або крутіння в голові)
- відчуття прискореного серцебиття
- гіпертонія
- промивання
- гематома (скупчення крові поза кровоносними судинами)
- кашель
- астма
- задишка
- шлунково-кишкова кровотеча
- диспепсія (розлад травлення, здуття живота, печія)
- кислотна рефлюксна хвороба
- синдром сісса (включаючи сухість очей та сухість у роті)
- сверблячий
- сверблячий висип
- синці
- запалення шкіри (наприклад, екзема)
- ламкість нігтів на руках і ногах
- підвищене потовиділення
- випадіння волосся
- новий початок або погіршення стану псоріазу
- м'язові спазми
- кров у сечі
- проблеми з нирками
- біль у грудях
- набряк (набряк)
- лихоманка
- зниження кількості тромбоцитів у крові, що збільшує ризик кровотечі або синців
- порушене загоєння

Незвичайне(може вражати до 1 зі 100 осіб)

- опортуністичні інфекції (включаючи туберкульоз та інші інфекції, що виникають при зниженні стійкості до хвороб)
- неврологічні інфекції (включаючи вірусний менінгіт)
- очні інфекції
- бактеріальні інфекції
- дивертикуліт (запалення та інфекція товстого кишечника)
- рак
- рак, що вражає лімфатичну систему
- меланома
- імунні порушення, які можуть вражати легені, шкіру та лімфатичні вузли (найчастіше проявляються як саркоїдоз)
- васкуліт (запалення кровоносних судин)
- тремор (тремтіння)
- нейропатія (розлад нервів)
- інсульт
- втрата слуху, гудіння
- відчуття нерегулярного серцебиття, таке як пропуски ударів
- проблеми з серцем, які можуть спричинити задишку або набряк щиколотки



- інфаркт
- мішечок у стінці великої артерії, запалення та тромб у вені, закупорка кровоносної судини
- захворювання легень, що викликають задишку (включаючи запалення)
- легенева емболія (закупорка артерії легені)
- плевральний випіт (аномальне скупчення рідини в плевральній порожнині)
- запалення підшлункової залози, що викликає сильний біль у животі та спині
- труднощі з ковтанням
- набряк обличчя (набряк обличчя)
- запалення жовчного міхура, камені в жовчному міхурі
- жировий гепатоз
- нічна пітливість
- шрам
- аномальний розпад м'язів
- системний червоний вовчак (включаючи запалення шкіри, серця, легень, суглобів та інших систем органів)
- переривання сну
- імпотенція
- запалення

Рідкісний(може вражати до 1 з 1000 осіб)

- лейкемія (рак, що вражає кров і кістковий мозок)
- важка алергічна реакція з шоком
- розсіяний склероз
- нервові розлади (такі як запалення очного нерва та синдром Гійєна-Барре, що можуть спричиняти м'язову слабкість, ненормальні відчуття, поколювання в руках та верхній частині тіла)
- серце перестає битися
- легеневий фіброз (рубцеве утворення на легенях)
- перфорація кишечника (отвір у кишечнику)
- гепатит
- реактивація гепатиту В
- аутоімунний гепатит (запалення печінки, спричинене власною імунною системою організму)
- шкірний васкуліт (запалення кровоносних судин шкіри)
- Синдром Стівенса-Джонсона (ранні симптоми включають нездужання, лихоманку, головний біль та висип)
- набряк обличчя (набряк обличчя), пов'язаний з алергічними реакціями
- багатоформна еритема (запальний висип на шкірі)
- вовчакоподібний синдром
- ангіоневротичний набряк (локалізований набряк шкіри)
- ліхеноїдна шкірна реакція (сверблячий червонувато-фіолетовий висип на шкірі)

Невідомо(частоту неможливо оцінити з наявних даних)

- гепатоспленальна Т-клітинна лімфома (рідкісний рак крові, який часто призводить до летального результату)
- Меркель-клітинна карцинома (тип раку шкіри)
- Саркома Капоші, рідкісний рак, пов'язаний з інфекцією вірусом герпесу людини 8. Саркома Капоші найчастіше проявляється у вигляді фіолетових уражень на шкірі.
- печінкова недостатність

- погіршення стану, що називається дерматоміозитом (що проявляється як висип на шкірі, що супроводжує м'язову слабкість)
- збільшення ваги (для більшості пацієнтів збільшення ваги було незначним)

Деякі побічні ефекти, що спостерігаються при застосуванні препарату Юфліма, можуть не мати симптомів і можуть бути виявлені лише за допомогою аналізів крові. До них належать:

Дуже поширений(може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- низькі показники крові для лейкоцитів
- низькі показники крові для еритроцитів
- підвищений рівень ліпідів у крові
- підвищені печінкові ферменти

Звичайний(може вражати до 1 з 10 осіб)

- високі показники рівня лейкоцитів у крові
- низькі показники тромбоцитів у крові
- підвищений рівень сечової кислоти в крові
- аномальні показники натрію в крові
- низькі показники кальцію в крові
- низькі показники фосфатів у крові
- високий рівень цукру в крові
- високі показники лактатдегідрогенази в крові
- аутоантитіла, присутні в крові
- низький рівень калію в крові

Незвичайне(може вражати до 1 зі 100 осіб)

- підвищений рівень білірубину (аналіз крові на печінку)

Рідкісний(може вражати до 1 з 1000 осіб)

- низькі показники крові для лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вашої дитини виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до лікаря або фармацевта. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій листівці. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо за такою адресою:

Бельгія

Федеральне агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення

www.fagg.be

Відділ нагляду:

Вебсайт: www.eenbijwerkingmelden.be

Електронна пошта: adr@fagg-afmps.be

Нідерланди

Нідерландський центр побічних реакцій на лікарські засоби Лареб

Вебсайт: www.lareb.nl

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Юфліму

Зберігати цей препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці/картонній упаковці після «EXP». Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Зберігати попередньо наповнений шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла.

Альтернативне зберігання:

За потреби (наприклад, під час подорожі) один попередньо наповнений шприц Юфліма можна зберігати при кімнатній температурі (до 25°C) протягом максимум 31 дня – обов'язково захищайте його від світла. Після виймання з холодильника для зберігання при кімнатній температурі шприц необхідно використати протягом 31 дня або утилізувати, навіть якщо його повернули в холодильник.

Вам слід записати дату, коли шприц вперше вийняли з холодильника, та дату, після якої його слід викинути.

Не викидайте жодних ліків у стічні води або побутові відходи. Запитайте свого лікаря або фармацевта, як утилізувати ліки, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Юфліма

Діючою речовиною є адаліумаб.

Інші інгредієнти: оцтова кислота, тригідрат ацетату натрію, гліцин, полісорбат 80 та вода для ін'єкцій.

Як виглядає попередньо наповнений шприц Юфліма та що міститься в упаковці

Розчин для ін'єкцій Юфліма 20 мг у попередньо заповненому шприці постачається у вигляді стерильного розчину 20 мг адаліумабу, розчиненого у 0,2 мл розчину.

Попередньо наповнений шприц Юфліма – це скляний шприц, що містить розчин адаліумабу.

- Упаковка з 1 попередньо наповненим шприцом постачається з 2 спиртовими подушечками (1 запасна).

- Упаковка з 2 попередньо заповнених шприців постачається з 2 спиртовими подушечками.

Не всі розміри упаковки можуть бути у продажу.

Власник реєстраційного посвідчення

Селлтріон Хеалскеар Хангарі Кфт.

1062 Будапешт

Вакі ут 1-3 ВестЕнд Офіс Білдінг Бі Тороні

Угорщина

Виробник

Нувісан Франсе САРЛ

2400, Роуте дес Коллес,

06410, Біот

Франція

Щоб отримати будь-яку інформацію про цей лікарський засіб, зверніться до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

Бельгія

Селлтріон Хеалскеар Бельгія БВБА

Тел.: +3215287418

Нідерланди

Селлтріон Хеалскеар Нідерланди Б.В.

Тел.: + 31 20 888 7300

Люксембург

Селлтріон Хеалскеар Бельгія БВБА

Тел.: +3215287418

Цей листок-вкладиш востаннє переглядався 03/2025 .

Інші джерела інформації

Детальна інформація про цей препарат доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

7. Інструкція із застосування

- У наступних інструкціях пояснюється, як зробити дитині підшкірну ін'єкцію препарату Юфліма за допомогою попередньо наповненого шприца. Спочатку уважно прочитайте всі інструкції, а потім дотримуйтесь їх крок за кроком.
- Ваш лікар, медсестра або фармацевт проінструктують вас щодо техніки ін'єкції.
- **Не** намагайтеся робити ін'єкції дитині, доки не будете впевнені, що розумієте, як підготувати та зробити ін'єкцію.
- Після належного навчання ін'єкцію може зробити ваша дитина або інша людина, наприклад, член сім'ї чи друг.
- Використовуйте кожен попередньо заповнений шприц лише для однієї ін'єкції.

Попередньо наповнений шприц ЮФЛІМА

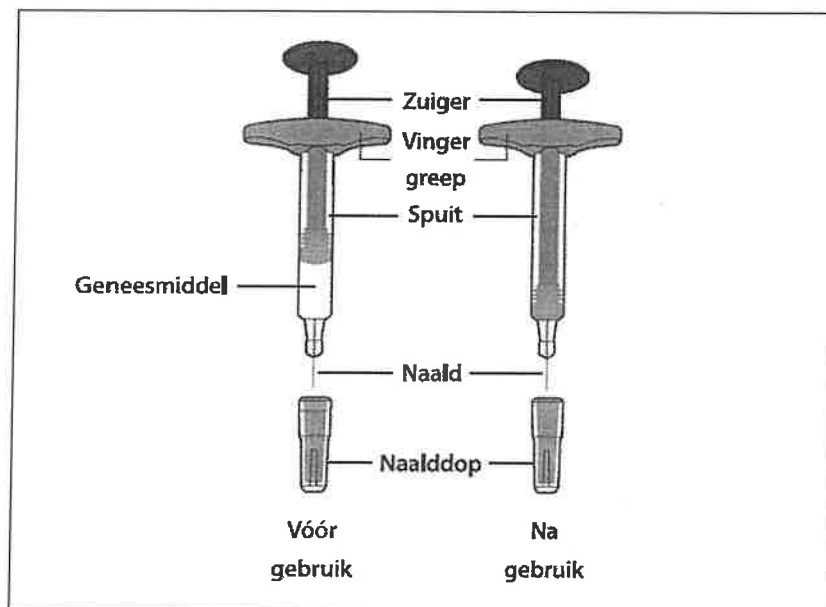


Рисунок А

Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо:

- він тріснув або пошкоджений.
- термін придатності минув.
- його впустили на тверду поверхню.

Не знімайте ковпачок з голки безпосередньо перед ін'єкцією. Зберігайте Юфліму в недоступному для дітей місці.



1. Зберіть матеріали для ін'єкції

- Підготуйте чисту, рівну поверхню, таку як стіл або стільниця, у добре освітленому місці.
 - Вийміть 1 попередньо наповнений шприц з картонної упаковки, яка зберігається у вашому холодильнику.
 - Тримайте корпус попередньо наповненого шприца, виймаючи його з картонної упаковки. Не торкайтеся штока поршня та ковпачка.
 - Переконайтеся, що у вас є такі матеріали:
 - Попередньо наповнений шприц
 - Спиртовий тампон
- Не входить до комплекту:
- Ватний диск або марля
 - Пластир
 - Контейнер для утилізації гострих предметів

2. Перевірте попередньо наповнений шприц

- Переконайтеся, що у вас правильні ліки (Юфліма) та дозування.
- Перегляньте попередньо наповнений шприц і переконайтеся, що він не тріснув і не пошкоджений.
- Перевірте термін придатності на етикетці попередньо наповненого шприца.

Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо:

- він тріснув або пошкоджений.
- термін придатності минув.
- його впустили на тверду поверхню.

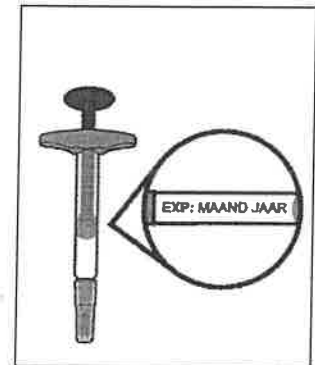


Рисунок В

3. Перевірте ліки

- Перегляньте ліки та переконайтеся, що рідина прозора, від безбарвної до блідо-коричневої та не містить частинок.
 - Не Використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо рідина змінила колір (жовта або темно-коричнева), каламутна або містить частинки.
 - Ви можете побачити бульбашки повітря в рідині. Це нормально.

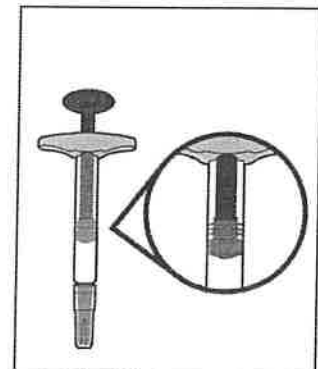


Рисунок С

4. Зачекайте від 15 до 30 хвилин

- Залиште попередньо наповнений шприц при кімнатній температурі на 15-30 хвилин, щоб він нагрівся.
 - Не зігрівайте попередньо наповнений шприц за допомогою джерел тепла, таких як гаряча вода або мікрохвильова піч.

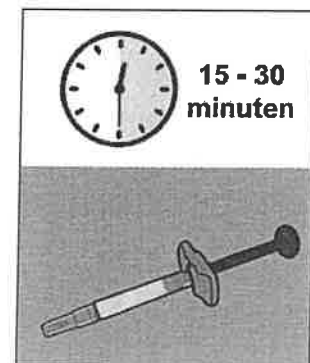


Рисунок D



5. Виберіть відповідне місце для ін'єкції

а. Ви можете робити ін'єкції в:

- передня частина стегон вашої дитини.
- живіт вашої дитини, за винятком 5 см (2 дюймів) навколо пупка.
- зовнішня частина плеча вашої дитини (ТІЛЬКИ якщо ви доглядаєте за нею).

- Не вводити у шкіру, яка знаходиться в межах 5 см (2 дюймів) від пупка вашої дитини, або є червоною, твердою, чутливою, пошкодженою, має синці чи шрамований.

- Якщо у вашої дитини псоріаз, не робіть ін'єкції безпосередньо у будь-які опуклі, товсті, червоні або лускаті плями чи ураження на шкірі вашої дитини.

- Не вводити через одяг вашої дитини.

б. Змінійте місце ін'єкції щоразу, коли робите ін'єкцію. Кожне нове місце ін'єкції має бути на відстані щонайменше 3 см (1,2 дюйма) від місця ін'єкції, яке ви використовували раніше.

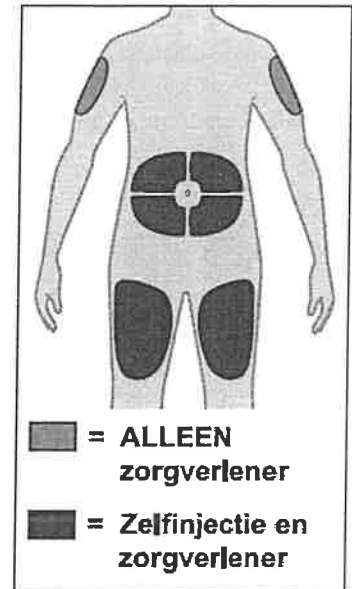


Рисунок Е

6. Мийте руки

а. Вимийте руки з милом і водою та ретельно висушіть їх.

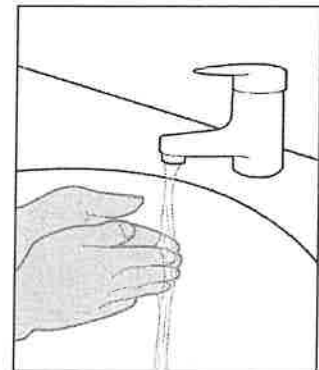


Рисунок F

7. Очистіть місце ін'єкції

а. Очистіть місце ін'єкції спиртовим тампоном круговими рухами.

б. Дайте шкірі висохнути перед ін'єкцією.

- Не дуйте на місце ін'єкції та не торкайтеся його знову перед тим, як зробити ін'єкцію.



Рисунок G



8. Зніміть ковпачок

а. Зніміть ковпачок, тримаючи корпус попередньо наповненого шприця однією рукою. Обережно зніміть ковпачок іншою рукою.

- Не тягніть назад шток поршня
- Незнімайте ковпачок, доки не будете готові зробити ін'єкцію
- Неторкайтесь голки. Це може призвести до травми голкою.
- Незакривайте ковпачок попередньо наповненого шприця. негайно викиньте ковпачок у контейнер для утилізації гострих предметів.
- Нормально бачити, як з голки виходить кілька крапель рідини.

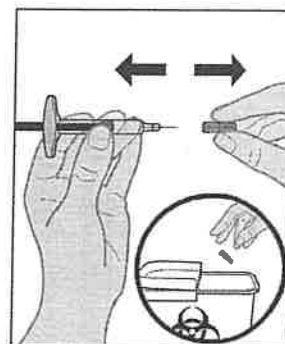


Рисунок Н

9. Введіть попередньо наповнений шприц у місце ін'єкції

- а. Обережно зашпінтіть складку шкіри в місці ін'єкції однією рукою.
- б. Тримаючи попередньо наповнений шприц за корпус, введіть голку повністю в складку шкіри під кутом 45 градусів швидким рухом, подібним до руху дротика.

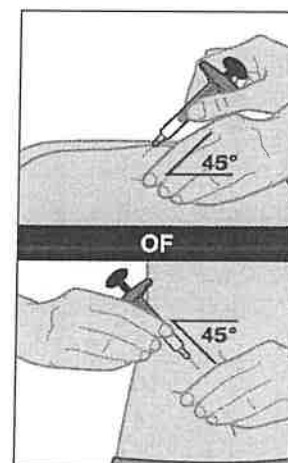


Рисунок І

10. Зробіть ін'єкцію

- а. Після введення голки відпустіть защемлену шкіру
- б. Повільно натискайте на поршень, до кінця, доки не буде введена вся рідина і шприц не
- Незмінюйте положення попередньо наповненого шприця після початку ін'єкції

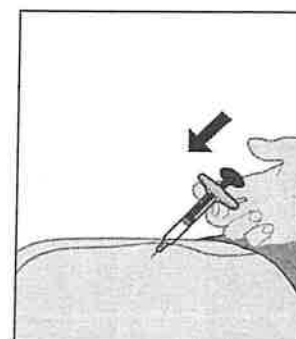


Рисунок J



11. Вийміть попередньо наповнений шприц з місця ін'єкції та доглядайте за місцем ін'єкції.

а. Після того, як попередньо наповнений шприц спорожніє, вийміть його зі шкіри під тим самим кутом, під яким його було введено.

б. Обробіть місце ін'єкції, обережно притиснувши, а не розтираючи, ватний

- Не використовуйте повторно попередньо наповнений шприц.

- Неторкайте голки або знову не закривайте її ковпачком.

- Нерозтирайте місце ін'єкції.

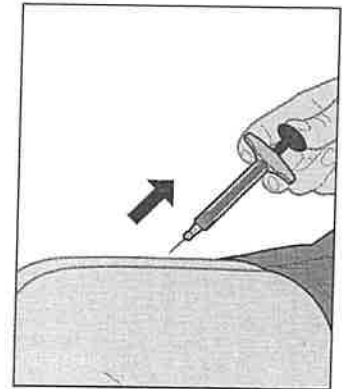


Рисунок К

12. Утилізуйте попередньо наповнений шприц

- **Не закривайте ковпачок голкою.**

а. Викиньте використаний попередньо наповнений шприц у спеціальний контейнер для утилізації гострих предметів, як це вказав ваш лікар, медсестра або фармацевт.

б. Спиртову серветку та упаковку можна викинути у побутове сміття.

Завжди зберігайте попередньо наповнений шприц та спеціальний контейнер для утилізації



Рисунок L

Переклад з нідерландської мови на українську мову



28 ЖОВ 2025

Уповноважений
представник
Андрій Градун
АНДРІЙ ГРАДУН