

Säkerhets- monografi för adalimumab

Version 1.0

Denna broschyr innehåller viktig säkerhetsinformation om Hulio[®] (en biosimilar till adalimumab) och råd gällande riskminimering.

Denna broschyr har utarbetats av Mylan S.A.S.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

- 1.0 Inledning
- 2.0 Viktiga säkerhetsrisker vid behandling med TNF-antagonister
 - 2.1 Allvarliga infektioner
 - 2.2 Maligniteter
 - 2.3 Demyeliniserande sjukdomar
 - 2.4 Kronisk hjärtsvikt

För att minimera risken för demyeliniserande sjukdomar hos patienter som behandlas med adalimumab ska följande beaktas:

Förskrivare ska vara försiktiga när användning av adalimumab övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd.

Att avbryta behandling med adalimumab ska övervägas om något av dessa tillstånd utvecklas. Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och centrala demyeliniserande tillstånd. En neurologisk utvärdering (dvs. konsultation av en läkare med erfarenhet av diagnos av neurologiska sjukdomar, detaljerad neurologisk anamnes och klinisk undersökning, laboratorieundersökningar och/eller bilddiagnostik) ska därför göras hos patienter med icke-infektiös intermediär uveit innan adalimumabbehandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

2.4 Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF-antagonist har försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har även rapporterats hos patienter som använder adalimumab.

För att minimera risken för kronisk hjärtsvikt hos patienter som behandlas med adalimumab ska följande beaktas:

- Adalimumab är kontraindicerat vid måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV).
- Adalimumab ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II).
- Behandling med adalimumab ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Riskhanteringsmaterial, säkerhetsmonografi för adalimumab,
version 1.0, oktober 2018
Godkänd av Fimea 11.10.2018

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan, huvudet och halsen, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning.

För att minimera risken för maligniteter hos patienter som behandlas med adalimumab ska följande beaktas:

- Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunsuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med PUVA ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med adalimumab.
- Den potentiella ökade risken för hepatospleniskt T-cellslymfom vid kombination av azatioprin eller 6-merkaptopurin tillsammans med adalimumab ska noga övervägas.
- Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.
- Ytterligare försiktighet ska iakttas då man överväger adalimumabbehandling av patienter med en historik av malignitet eller hos de som fortsätter med adalimumabbehandling efter utvecklande av malignitet.
- Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi innan behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer. Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer.

2.3 Demyeliniserande sjukdomar

TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom.

Det finns ett känt samband mellan demyeliniserande tillstånd och intermediär uveit. I alla kliniska program för adalimumab var incidensen av demyeliniserande tillstånd < 0,1 händelser per 100 patientår. I det kliniska programmet för uveit sågs 0,9 händelser per 100 patientår.

En intern epidemiologisk studie visade att incidensen av demyeliniserande tillstånd som observerats i det kliniska programmet för uveit inte var högre än den förväntade bakgrundsincidensen för uveitpatienter som inte exponerats för adalimumab. Denna interna epidemiologiska studie visade även att incidensen av demyelination/multipel skleros är störst för subtypen intermediär uveit, vilket överensstämmer med publicerad litteratur. Totalt sett löper patienter med intermediär uveit ökad risk för att utveckla demyeliniserande tillstånd oberoende av behandling med biologiska läkemedel.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet FIMEA
PB55
00034 FIMEA
www.fimea.fi

Biverkningar bör även rapporteras till Mylan Finland Oy till följande e-postadress:
info@mylan.fi eller telefonnummer 020 720 9555

För att förbättra spårningen och spårbarheten av alla biologiska läkemedel inklusive biosimilarer bör produktnamn och satsnummer dokumenteras och anges vid rapportering av biverkningar.

1.0 Inledning

Tumörnekrosfaktorantagonister (TNF-antagonister) har tillfört betydande nytta för många patienter. Dessa behandlingar är förenade med vissa risker och effektiv kommunikation är därför viktigt med tanke på patientsäkerhet och patientomhändertagande. Denna säkerhetsmonografi är en del av det utbildningsprogram avseende säkerheten för adalimumab som Mylan S.A.S. har utarbetat för hälso- och sjukvårdspersonal. Denna säkerhetsmonografi har tre syften:

1. Att informera läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal om de viktigaste riskerna i samband med användning av TNF-antagonister, såsom biosimilaren till adalimumab (HULIO®).
2. Att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal att utföra lämplig screening och övervakning av patienter under behandling med TNF-antagonister.
3. Att fungera som ett verktyg för hälso- och sjukvårdspersonal då de informerar patienterna om riskerna med behandling med TNF-antagonister och om vikten av att genast rapportera relevanta tecken eller symtom.

Adalimumab har en väletablerad säkerhetsprofil vid flera olika indikationer som baserar sig på mer än 15 års erfarenhet från kliniska prövningar och mer än 8 års erfarenhet efter introduktion på marknaden. Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp (IgG1) som innehåller endast humana peptidsekvenser. Eftersom adalimumab har utvecklats med hjälp av fag-display-teknologi är de variabla delarna på de tunga och lätta kedjorna fullständigt humana och således specifika för human TNF och för sekvenser på tunga den tunga kedjan och lätta kappa-kedjor av humant IgG1. Adalimumab binder med hög affinitet och specificitet till löslig tumörnekrosfaktor (TNF-β), men inte till lymfotoxin (TNF-β). Adalimumab produceras genom rekombinant DNA-teknologi i ett system för däggdjurscellsexpression. Det består av 1 330 aminosyror och har en molekylvikt på cirka 148 kilodalton.

2.0 Viktiga säkerhetsrisker vid behandling med TNF-antagonister

2.1 Allvarliga infektioner

Patienter som behandlas med TNF-antagonister är mer mottagliga för allvarliga infektioner, inklusive divertikulit och opportunistiska infektioner (t.ex. tuberkulos, invasiva svampinfektioner, parasitinfektioner och legionella). I vissa fall har dessa infektioner inte upptäckts hos patienter som behandlas med TNF-antagonister, vilket har resulterat i försenad behandling, ibland med dödlig utgång.

I de pivotala kontrollerade studierna på vuxna och barn uppgick incidensen av allvarliga infektioner till 0,04 per patientår hos adalimumabbehandlade patienter och 0,03 per patientår hos patienter behandlade med placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerade och öppna studier hos vuxna och barn med adalimumab har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive pulmonell och extrapulmonell, dvs. disseminerad, tuberkulos) och invasiva opportunistiska infektioner (t.ex. disseminerad eller extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, kokcioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillus- och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom. Andra allvarliga infektioner som har setts i kliniska prövningar inkluderar pneumoni, pyelonefrit, septisk artrit och septikemi.

Frekvensen av allvarliga infektioner var högre hos de adalimumabbehandlade patienterna över 65 år (3,5 %) än hos de under 65 år (1,45 %). Vissa av infektionerna hade dödlig utgång.

För att minimera risken för allvarliga infektioner ska följande beaktas före behandling med adalimumab:

- Läkare ska vara återhållsamma med behandling med adalimumab till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, inklusive samtidig användning av immun-suppressiva läkemedel. Särskild uppmärksamhet krävs avseende den ökade risken för infektion vid behandling av äldre. Försämrad lungfunktion kan också öka risken för att utveckla allvarliga infektioner.
- Behandling med adalimumab bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inkluderande kroniska eller lokaliserade infektioner tills infektionerna har behandlats adekvat.
- Behandling med adalimumab får inte påbörjas hos patienter med allvarliga infektioner såsom sepsis och opportunistiska infektioner.
- Före behandlingsstart med adalimumab måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska inkludera en detaljerad klinisk utvärdering av patienthistorik av tuberkulos eller möjlig tidigare exponering för personer med aktiv tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga screeningtest (dvs. tuberkulintest, interferon-gammatest och lungröntgen) ska utföras på alla patienter (enligt lokala rekommendationer). Det rekommenderas att utförandet och resultatet av dessa tester noteras på patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falska negativa tuberkulintestresultat, speciellt hos patienter med allvarlig sjukdom eller som är immunsupprimerade.
- Om aktiv tuberkulos är diagnostiserad så får ej behandling med adalimumab påbörjas.
- Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare konsulteras, som har erfarenhet av tuberkulosbehandling.
- Om latent tuberkulos upptäcks, ska lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax ges, innan behandling med adalimumab påbörjas i enlighet med gällande lokala riktlinjer.
- Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med adalimumab hos patienter med många eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos trots negativ tuberkulintest och hos patienter med en tidigare historia av latent eller aktiv tuberkulos hos de patienter där en adekvat behandling ej kan bekräftas.
- Hos patienter som har exponerats för tuberkulos och patienter som har rest i områden med hög risk för tuberkulos och endemiska mykoser såsom histoplasmos, kokcioidomykos, eller blastomykos, ska risk och nytta med adalimumabbehandling övervägas före behandlingen påbörjas.
- Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med adalimumab påbörjas.

- För spädbarn som exponerats för adalimumab under graviditeten rekommenderas ej administrering av levande vaccin förrän 5 månader efter moderns sista adalimumab-injektion under graviditeten.

För att minimera risken för allvarliga infektioner ska följande beaktas under behandling med adalimumab:

- Patienter måste monitoreras noggrant med avseende på infektioner, inklusive tuberkulos, före, under och efter behandling med adalimumab. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med adalimumab.
- Patienter ska uppmanas att söka läkarhjälp vid tecken/symtom som kan tyda på en tuberkulosinfektion (t.ex. ihållande hosta, viktneigung, lätt feber, allmän svaghet) som inträffar under eller efter behandling med adalimumab.
- Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med adalimumab ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering.
- Det kan finnas ett behov av dosavbrott, till exempel före kirurgi eller om en allvarlig infektion uppstår.
- Behandling med adalimumab ska avbrytas om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antimikrobiell eller antimykotisk behandling ska påbörjas, tills infektionerna är under kontroll.
- Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktneigung, svettning, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller andra allvarliga systemiska symtom med eller utan samtidig chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och adalimumabbehandling ska snabbt avslutas. Diagnos och administrering av empirisk svampbehandling hos dessa patienter bör ske i samråd med en läkare med specialistkunskap om patienter med invasiva svampinfektioner.
- Patienter på adalimumab kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner.

2.2 Maligniteter

Maligniteter, inklusive lymfom, icke-melanom hudcancer, melanom, leukemi, hepatospleniskt T-cellslymfom och Merkel-cellsarcinom, har rapporterats hos patienter som behandlas med TNF-antagonister.

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Efter marknadsföring har leukemifall rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister.

Det finns en ökad bakgrundsrisken för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit med långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna som behandlats med TNF-antagonister, inklusive adalimumab. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunsuppression.

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlas med adalimumab. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatospleniska T-cellslymfom med adalimumab har inträffat hos unga vuxna patienter som samtidigt behandlats med azatioprin eller 6-merkaptopurin för inflammatorisk tarmsjukdom.