

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,4 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 0,4 ml enkeltdose ferdigfylte sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar til lett blakket, fargeløs til lys brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Yuflyma i kombinasjon med metotreksat er indisert for:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler inkludert metotreksat ikke har vært tilstrekkelig.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

Yuflyma kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastighet av leddskade, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre fysisk funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Yuflyma i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Yuflyma kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

Entesittrelatert artritt

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell behandling (se pkt. 5.1).

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Yuflyma er indisert til behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), og som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling.

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Yuflyma er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved økt CRP og/eller MRI, som har respondert utilstrekkelig eller er intolerante overfor ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Psoriasisartritt

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende.

Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen (se pkt. 5.1) og å forbedre fysisk funksjon.

Psoriasis

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Yuflyma er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne og ungdom over 12 år, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS (se pkt. 5.1 og 5.2).

Crohns sykdom

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling.

Pediatrisk Crohns sykdom

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Ulcerøs kolitt

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling inklusive kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pediatriske pasienter (over 6 år) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert kortikosteroider og/eller 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Uveitt

Yuflyma er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediær, posterior og panuveitt hos voksne pasienter som har utilstrekkelig respons på kortikosteroider, hos pasienter med behov for kortikosteroid-sparende midler eller hos pasienter der behandling med kortikosteroid ikke er egnet.

Pediatrisk uveitt

Yuflyma er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Yuflyma bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Yuflyma er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Yuflyma (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Yuflyma bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Yuflyma dersom legen mener det er forsvarlig, og med den nødvendige medisinske oppfølging.

Under behandling med Yuflyma bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Yuflyma til voksne pasienter med revmatoid artritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med Yuflyma.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAIDs) eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Yuflyma. Når det gjelder kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende legemidler enn metotreksat se pkt. 4.4 og 5.1.

Ved monoterapi, kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

Doseopphold

Et doseopphold kan være nødvendig, for eksempel før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår.

Tilgjengelig data antyder at administrasjon på nytt med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt

Anbefalt dose av Yuflyma til pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tilgjengelig data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

Psoriasis

Anbefalt startdose av Yuflyma til voksne pasienter er 80 mg gitt subkutan etterfulgt av 40 mg subkutan etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke.

Videre behandling utover 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden.

Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Nytt og risiko ved fortsatt ukentlig behandling med 40 mg eller 80 mg annenhver uke bør revurderes nøye hos en pasient med en utilstrekkelig respons etter økningen i dosering (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan doseringen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt

Anbefalt dosering av Yuflyma hos voksne pasienter med hidrosadenitt (HS) er 160 mg initialt ved dag 1 (dosen kan gis som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere ved dag 15 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en

dag). To uker senere (dag 29) fortsettes behandlingen med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Yuflyma om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Yuflyma.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan ukentlig behandling med 40 mg Yuflyma h eller 80 mg annenhver uke startes igjen (se pkt. 5.1) .

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør vurderes regelmessig (se pkt. 5.1) .

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Yuflyma hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg i uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag), brukes med viten om at risikoen for bivirkninger er høyere under induksjonen.

Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon. Hvis en pasient har seponert Yuflyma og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Yuflyma reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Yuflyma mer enn 8 uker siden forrige dose.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Noen pasienter som ikke responderer innen uke 4 kan ha nytte av fortsatt behandling til og med uke 12. Fortsettelse av behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Ulcerøs kolitt

Anbefalt induksjonsregime med Yuflyma hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på en dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på en dag). Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling med Yuflyma bør ikke fortsettes hos pasienter som ikke responderer innen denne tidsperioden.

Uveitt

Anbefalt startdose av Yuflyma til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med adalimumab alene. Behandling med Yuflyma kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller

med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Yuflyma kan samtidig behandling med kortikosteroider trappes ned i henhold til klinisk praksis.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsatt langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

Anbefalt dose av Yuflyma til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 1. Yuflyma-dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Kroppsvekt	Doseregime
10 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Yuflyma til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 2. Yuflyma-dosering for pasienter med entesittrelatert artritt

Kroppsvekt	Doseregime
15 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter under 6 år med entesittrelatert artritt.

Psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert ankyloserende spondylitt

Det er ikke relevant å bruke adalimumab i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Den anbefalte Yuflyma doseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 3. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

Kroppsvekt	Doseregime
15 kg til < 30 kg	Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen
≥ 30 kg	Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye.

Hvis re-behandling er indisert, bør doseringsanbefalinger overfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt i gjennomsnittlig 13 måneder.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Hidrosadenitt hos ungdom (over 12 år, kroppsvekt på minst 30 kg)

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Doseringen av adalimumab hos disse pasientene har blitt bestemt fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

Anbefalt dosering av Yuflyma er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

Hos ungdom med utilstrekkelig respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke, kan en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke vurderes.

Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Yuflyma om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Yuflyma.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan behandling med Yuflyma startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør vurderes regelmessig (se data for voksne i pkt. 5.1).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk Crohns sykdom

Anbefalt dose av Yuflyma for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 4. Adalimumab-dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose med oppstart i uke 4
< 40 kg	40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	40 mg annenhver uke

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Anbefalt dose av Yuflyma for pasienter fra 6 til 17 år med ulcerøs kolitt er basert på kroppsvekt (tabell 5). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 5. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4*
< 40 kg	80 mg ved uke 0 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag) og 40 mg ved uke 2 (gitt som én 40 mg injeksjon)	40 mg annenhver uke
≥ 40 kg	160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager) og 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én dag)	80 mg annenhver uke

*Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de bruker Yuflyma, bør fortsette sin foreskrevne vedlikeholdsdose.

Videre behandling utover 8 uker bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn til respons innen denne tidsperioden.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk uveitt

Anbefalt dose av Yuflyma for pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 6). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrik uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

Tabell 6. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med uveitt

Kroppsvekt	Doseregime
< 30 kg	20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat

Når behandling med Yuflyma startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres en uke før vedlikeholdsbehandling starter. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av adalimumab hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsettelse av langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Fullstendig bruksanvisning for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Yuflyma er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner - deriblant tuberkulose - før, under og etter behandling med Yuflyma. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Yuflyma bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for

tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmosis, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Yuflyma avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Yuflyma bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Yuflyma seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet når det vurderes å bruke Yuflyma hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og sepsis er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

Tuberkulose

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Yuflyma startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Yuflyma skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert må passende anti-tuberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Yuflyma begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Yuflyma hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Yuflyma.

Andre opportunistiske infeksjoner

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Yuflyma avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Yuflyma-behandling. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Yuflyma bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Yuflyma bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose og optikusneuritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Yuflyma vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Det er en kjent sammenheng mellom intermediær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediær uveitt før oppstart av behandling med Yuflyma og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Yuflyma seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofile.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling $\leq$ 18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og Yuflyma bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Yuflyma (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Yuflyma vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Yuflyma. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne vurderingen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Yuflyma. Seponering av behandling med Yuflyma bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Yuflyma startes.

Pasienter som behandles med Yuflyma kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab *intrauterint* anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Yuflyma hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Yuflyma er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Yuflyma skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Yuflyma kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Yuflyma utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Yuflyma stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se del 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Yuflyma skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelig data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Sodiuminnhold

Dette medisinske produktet inneholder mindre enn 1 mmol sodium (23 mg) per 0,4 ml dose, det vil si så godt som 'sodiumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelselse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av adalimumab og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Yuflyma-behandling.

Graviditet

Et stort antall (omtrent 2 100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1 500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel, og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen ondartethet eller dødfødsler ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF α kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab *intrauterint* anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Yuflyma kan derfor benyttes ved amming.

Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Yuflyma (se pkt. 4.8.).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); uvanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$); og ukjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organklasser kolonnen.

Tabell 7 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobactrium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , Merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøyтроpeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetinget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi ¹⁾
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi forhøyet urinsyre, unormalt sodiumnivå i blodet, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multipel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synstap, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, tinnitus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematom
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Magesmerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymmer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasse, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt reaktivering av Hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onykoklase, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitt ¹⁾ , lichenoid hudreaksjon ¹⁾
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyositt symptomer ¹⁾

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i muskler og bindevev	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erektile dysfunksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilhelning

* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

** inkludert åpne forlengelsesstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

²⁾ I løpet av en behandlingsperiode på 4-6 uker lå den gjennomsnittlige vektendringen fra utgangspunktet på mellom 0,3 kg og 1,0 kg for adalimumab sammenlignet med mellom -0,4 kg og 0,4 kg for placebo ved indikasjoner til voksne. En vektøkning på 5-6 kg er også observert i langtids utvidelsesstudier med gjennomsnittlig eksponeringstid på omtrent 1-2 år uten kontrollgruppe, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mekanismen bak denne effekten er uklar, men kan ha sammenheng med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

Hidrosadenitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med HS behandlet med adalimumab hver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

Infeksjoner

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 per pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 per pasientår for pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 per pasientår blant pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f. eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (behandlingenes gjennomsnittsvarighet var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasientene i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i

kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I–V av revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galleveier

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN i fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som vurderte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT ≥ 3 x ULN ble sett i fase 3 studier med adalimumab hos pediatrike pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg gitt hver uke med start ved uke 4), hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode varierende fra 12 til 16 uker, ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med median eksponering på 166,5 dager og 105,0 dager hos pasientene henholdsvis behandlet med adalimumab og pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

I den kontrollerte fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik ulcerøs kolitt (N = 93) som vurderte effekt og sikkerhet av en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke (N = 31) og en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke (N = 32), etter kroppsvektjustert induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 63), eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 30), oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % (1/93) av pasientene.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med adalimumab alene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvnings. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere. ATC-kode: L04AB04

Yuflyma er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC50 på 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumaba, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF α , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Adalimumab ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder. Smerter ved injeksjonsstedet forårsaket av adalimumab 40 mg/0,4 ml ble vundersøkt i to randomiserte, aktivt kontrollerte, enkeltblinde, «crossover» studier som gikk over to perioder.

RA-studie I vurderte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab ble gitt subkutan annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 uker ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet,

forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V vurderte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien vurderte effekten av kombinasjons behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

RA-studiene VI og VII vurderte 60 pasienter hver med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Inkluderte pasienter var enten nåværende brukere av adalimumab 40 mg/0,8 ml og som rangerte den gjennomsnittlige smerten ved injeksjonsstedet til minst 3 cm (på en 0-10 cm VAS) eller pasienter som var naive til biologiske legemidler når de startet med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pasientene ble randomisert til å få én enkelt dose adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, etterfulgt av en enkeltinjeksjon med den motsatte behandlingen ved den neste dosen .

Det primære endepunktet i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunktet i RA-studien IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studien V var prosentandelen av pasienter som oppnådde en ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RAstudie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt. Det primære endepunktet i RA-studiene VI og VII var smerter ved injeksjonsstedet umiddelbart etter injeksjon som målt ved 0- 10 cm VAS .

ACR-respons

Prosentandelen av pasienter som ble behandlet med adalimumab og som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i Tabell 8.

Tabell 8.
ACR-responser i placebo-kontrollerte studier
(prosentandel av pasienter)

Respons	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie 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 måneder	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	4,5 %	23,2 %

^a RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

^b 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

^c MTX = metotreksat

** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som var randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons; 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter med adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons; 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ($p < 0,001$).

I RA-studiene I-IV oppnådde pasientene som ble behandlet med adalimumab statistisk signifikant ACR 20- og 50- respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studien V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene var opprettholdt ved uke 104 (se Tabell 9).

Tabell 9.
ACR-responser i RA-studie V
(prosentandel av pasienter)

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

^a p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.

^b p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen

^c p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U testen

I den åpne ekstensjonen for RA-studie V var ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med adalimumab

40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser; 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se Tabell 10).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

Tabell 10.
Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95 % konfidens intervall ^b)	p-verdi*
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

^c Basert på rankanalyse

^d Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 11).

Tabell 11.
Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V

	MTX n=257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p-verdi ^a	p-verdi ^b	p-verdi ^c
Total 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

	MTX n=257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p-verdi ^a	p-verdi ^b	p-verdi ^c
Erosjons score	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-verdien er fra den parvise sammenlikningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

^b p-verdien er fra den parvise sammenlikningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen

^c p-verdien er fra den parvise sammenlikningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score $\leq 0,5$ siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %, $p < 0,002$ og 44,5 %, $p < 0,001$).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte totale Sharp score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasienter som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF 36, større forbedring ($p < 0,001$) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

Smerter ved injeksjonsstedet

For de samlede RA «crossover» studiene VI og VII, ble det umiddelbart etter dosering observert en statistisk signifikant forskjell på smerter ved injeksjonsstedet mellom adalimumab 40 mg/0,8 ml og

adalimumab 40 mg/0,4 ml (gjennomsnittlig VAS på 3,7 cm versus 1,2 cm, skala på 0-10 cm, $p < 0,001$). Dette utgjorde en median reduksjon av smerter ved injeksjonsstedet på 84 %.

Aksial spondylartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Adalimumab 40 mg annenhver uke ble vurdert i to randomiserte, 24 ukers, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 393 pasienter som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) (gjennomsnittlig score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle gruppene ved behandlingsstart), og som hadde respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling. 79 (20,1 %) av pasientene ble behandlet samtidig med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDS), og 37 (9,4 %) av pasientene ble behandlet samtidig med glukokortikoider. Den blinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene fikk adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil 28 uker. Pasienter ($n=215$, 54,7 %) som ikke klarte å oppnå ASAS 20 i uke 12 eller 16 eller 20 fikk behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant og ble deretter regnet som ikke-responderende i de dobbeltblinde statistiske analysene.

I en større AS-studie I med 315 pasienter viste resultatene en statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomene på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) hos de pasientene som fikk adalimumab sammenlignet med placebo. Signifikant respons ble observert først i uke 2 og vedvarte i 24 uker (tabell 12).

Tabell 12.
Effektrespons hos pasienter med ankyloserende spondylitt (AS) i placebokontrollert studie – Studie I Reduksjon av sykdomstegn og symptomer

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

***, ** Statistisk signifikant ved $p < 0,001$, $< 0,01$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo ved ukene 2, 12 og 24

^a Assessments in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pasientene som ble behandlet med adalimumab hadde signifikant større forbedring i både SF36 og Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) ved uke 12, og dette vedvarte til uke 24.

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) ble sett i en mindre randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert AS-studie II med 82 voksne pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I vurderte pasienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var en seponeringsstudie hos aktive nr-axSpA-pasienter som oppnådde remisjon under behandling med adalimumab i åpen studieperiode.

Studie nr-axSpA I

I studie nr-axSpA I ble adalimumab 40 mg annenhver uke undersøkt hos 185 pasienter i en randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline score for sykdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,4 for pasienter behandlet med adalimumab og 6,5 for pasienter som fikk placebo) som har hatt utilstrekkelig respons på eller intoleranse overfor ≥ 1 NSAIDs, eller en kontraindikasjon for NSAIDs.

33 (18 %) pasienter ble samtidig behandlet med sykdomsmodifiserende anti-revmatiske legemidler, og 146 (79 %) pasienter med NSAIDs ved baseline. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen behandlingsperiode hvor pasientene får adalimumab 40 mg annenhver uke subkutant i inntil ytterligere 144 uker. Resultatene ved uke 12 viste statistisk signifikant forbedring av sykdomstegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos pasienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo (tabell 13).

Tabell 13.
Effektrespons i placebokontrollert studie nr-axSpA I

Dobbeltblindet Respons i uke 12	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS Delvis remisjon	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %***
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Inaktiv sykdom	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroilakalledd ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Spine ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessment of SpondyloArthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gjennomsnittlig endring fra baseline

^e n = 91 placebo og n=87 adalimumab

^f høysensitivt C-reaktivt protein (mg/L)

^g n = 73 placebo og n=70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

***, **, * Statistisk signifikant ved $p < 0,001$, $< 0,01$ og $< 0,05$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo.

I den åpne forlengelsesstudien ble forbedringer i tegn og symptomer opprettholdt ved behandling med adalimumab fram til og med uke 156.

Hemming av inflammasjon

Signifikant forbedring av tegn på betennelse målt av hs-CRP og MR i både sakroiliakalleddene og ryggraden ble opprettholdt hos pasienter som ble behandlet med adalimumab i henholdsvis uke 156 og uke 104.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert med spørreskjemaene HAQ-S og SF-36. Adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36-score (Physical Component Score, PCS) fra baseline til uke 12, sammenlignet med placebo. Forbedring av helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble opprettholdt under den åpne forlengelsen i uke 156.

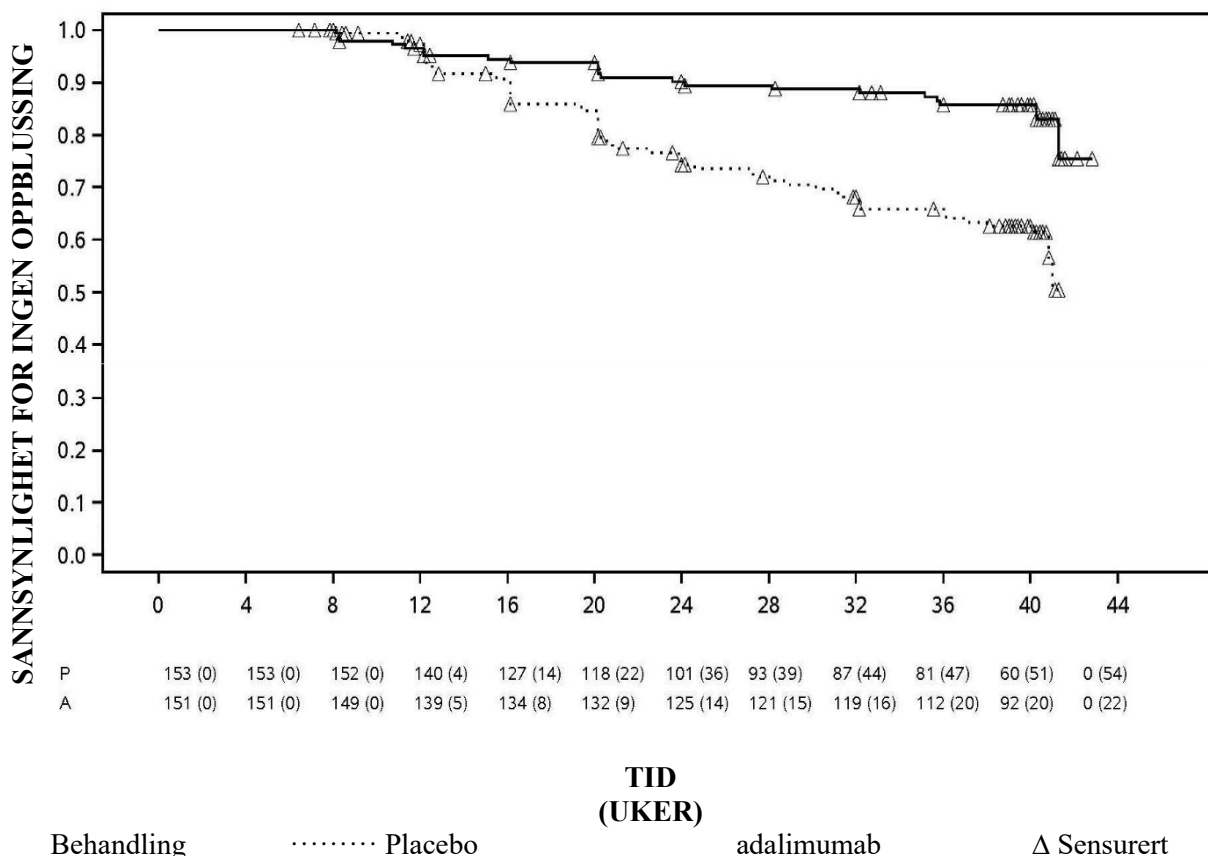
Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde utilstrekkelig respons på ≥ 2 NSAID-er, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAID-er som ble registrert i den åpne perioden med studie nr-axSpA II hvor de mottok 40 mg adalimumab annenhver uke (eow) i 28 uker.

Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroiliakalleddene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker (N=305) (ASDAS $< 1,3$ i uke 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne perioden, ble deretter randomisert til enten å motta fortsatt behandling med 40 mg adalimumab eow (N=152) eller placebo (N=153) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblindet, placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk 40 mg adalimumab annenhver uke som «rescue»-behandling i minst 12 uker.

Primærendepunktet var andel pasienter som ikke hadde sykdomsoppbluss ved uke 68 av studien. Oppbluss var definert som ASDAS $\geq 2,1$ på to etterfølgende studiebesøk med fire ukers mellomrom. En større andel av pasientene som fikk adalimumab hadde ikke sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden sammenlignet med de som fikk placebo (70,4 % versus 47,1 %, $p < 0,001$) (Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til sykdomsoppbluss i studien nr-axSpA II



Merk: P=placebo (Antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)) ; A=Adalimumab (Antall med risiko for oppbluss (har fått oppbluss)).

Blant de 68 pasientene som fikk sykdomsoppbluss i gruppen som fikk seponert behandling fullførte 65 12 uker «rescue»-behandling med adalimumab, hvorav 37 (56,9 %) gjenvant remisjon (ASDAS < 1.3) etter å ha gjenopptatt 12 uker med åpen behandling.

Ved uke 68 viste pasienter som fikk kontinuerlig adalimumab-behandling statistisk signifikant større forbedring av tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med pasienter som fikk seponert behandling i den dobbeltblinde studieperioden (tabell 14).

Tabell 14.
Effektrespons i placebokontrollert periode for studie nr-axSpA II

Dobbeltblindet Respons i uke 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a Delvis remisjon	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c Inaktiv sykdom	33,3 %	57,2 %***
Delvis oppblussing ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Assessment of SpondyloArthritis International Society

^b Baseline er definert som åpen baseline når pasienter har aktiv sykdom.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Delvis oppblussing defineres som ASDAS ≥ 1,3 men < 2,1 ved to påfølgende besøk.

***, ** Statistisk signifikant ved henholdsvis p < 0,001 og < 0,01, for all sammenligning mellom adalimumab og placebo.

Psoriasisartritt

Adalimumab 40 mg annenhver uke er undersøkt hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartritt i to placebokontrollerte studier, PsA-studiene I og II. PsA-studie I med 24 ukers varighet, behandlet 313 voksne pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på ikke-steroid anti-inflammatorisk behandling, hvorav omtrent 50 % brukte metotreksat. PsA-studie II med 12 ukers varighet, behandlet 100 pasienter som ikke hadde tilstrekkelig respons på DMARD-behandling. Etter avslutning av begge studiene gikk 383 pasienter videre i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble gitt annenhver uke. (eow).

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av adalimumab hos pasienter med ankyloserende spondylitt-lignende psoriasisartropati, på grunn av det lave antallet pasienter i studien.

Tabell 15.
ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt (prosentandel av pasienter)

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

*** p < 0,001 for all sammenligning mellom adalimumab og placebo

* p < 0,05 for all sammenligning mellom adalimumab og placebo ikke relevant

ACR-respons i PsA-studie I var like med og uten samtidig metotreksatbehandling.

ACR-repons ble opprettholdt i den åpne forlengelsesstudien i opptil 136 uker.

Radiografiske forandringer ble evaluert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved baseline og uke 24 i den dobbeltblinde delen av studien da pasientene fikk adalimumab eller placebo, og ved uke 48 da alle pasienter var med i den åpne delen og fikk adalimumab. En modifisert Total Sharp Score (mTSS) som inkluderte distale interfalangeale ledd (dvs. ikke identisk til TSS brukt for revmatoid artritt), var brukt .

Behandling med adalimumab reduserte progresjonshastigheten til perifer leddskade sammenlignet med placebo målt ved forandringer i mTSS fra behandlingsstart (gjennomsnittlig $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med $0,0 \pm 1,9$; (p < 0,001) i gruppen med adalimumab (ved uke 48).

Hos pasienter som var behandlet med adalimumab og som ikke viste progresjon fra behandlingsstart til uke 48 (n = 102), fortsatte 84 % å vise ingen radiografisk progresjon gjennom 144 uker med behandling.

Pasienter behandlet med adalimumab hadde statistisk signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert ved HAQ og Short Form Health Survey (SF 36), sammenlignet med placebo ved uke 24. Pasientene viste fortsatt forbedret fysisk funksjon i opptil uke 136 i den åpne forlengelsesstudien .

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ($\geq 10\%$ BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt $\geq$ PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 18,9 ved behandlingsstart, og Physician's Global Assessment (PGA) score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde $\geq$ PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2 og fase 3 psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudie I og II var et primærendepunkt andelen pasienter som oppnådde en respons på PASI 75 fra behandlingsstart til uke 16 (se tabell 16 og 17).

Tabell 16.
Psoriasis-studie I (REVEAL) – effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: «Klar»/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate ^b $p < 0,001$, adalimumab <i>versus</i> placebo		

Tabell 17.
Psoriasis-studie II (CHAMPION) – effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: Klar/minimal	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> metotreksat ^c p < 0,01 adalimumab <i>versus</i> placebo ^d p < 0,05 adalimumab <i>versus</i> metotreksat			

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, p < 0,001. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA- «klar» eller -minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-responder. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA-«klar» eller -minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble vurdert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA-«klar» eller -minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] henholdsvis for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo .

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg per uke på grunn av PASI respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24 .

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av Adalimumab versus placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk Adalimumab oppnådd PGA score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [p = 0,014]) .

P Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av Adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med Adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 18). Behandling med Adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ($BSA \geq 10\%$ (60 % av pasientene) og $BSA < 10\%$ og $\geq 5\%$ (40 % av pasientene)).

Tabell 18.
Ps-studie IV – effektresultater etter 16, 26 og 52 uker

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6a	65,0
PGA-F klar/minimal og ≥ 2 graders forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9a	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2a	-72,2
^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo					

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

Hidrosadenitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en tre måneders behandlingsperiode med systemisk antibiotikabehandling. Pasientene i HS-I og HS-II hadde sykdomsgrad «Hurley Stage» II eller III med minst 3 abscesser eller inflammatoriske knuter/byller.

Studie HS-I (PIONEER I) undersøkte 307 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 uker behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt adalimumab 40 mg hver uke i periode B.

Studie HS-II (PIONEER II) undersøkte 326 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. I løpet av studien fortsatte 19,3 % av pasientene med samtidig oral antibiotikabehandling. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A rerandomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt placebo i periode B.

Pasientene som deltok i studiene HS-I og HS-II var kvalifisert til å være med i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske sår og hindring av forverrelse av abscesser og rennende fistler ble undersøkt ved å bruke «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response» (HiSCR; minst en 50 % reduksjon i total antall abscesser og inflammatoriske byller/knuter uten økning i antall abscesser og ingen økning av antall rennende fistler i forhold til start). Reduksjon i HS-relaterte hudsmarter ble undersøkt ved bruk av «Numerisk Rating Scale» hos pasienter som gikk inn i studien med en startscore på 3 eller høyere på en 11-punkts skala.

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med adalimumab HiSCR *versus* de behandlet med placebo. Ved uke 12 opplevde en signifikant høyere andel pasienter i studien HS-II en klinisk relevant reduksjon av HS-relaterte hudsmarter (se tabell 19). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

Tabell 19.
Effektivitetsresultater ved 12 uker, HS-studier I og II

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig
Hidrosadenitt klinisk respons (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % reduksjon i hudsmerte ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**
* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumab versus placebo				
^a	Blant alle randomiserte pasienter.			
^b	Blant pasienter med grunnleggende HS-relatert hudsmertevurdering < 3 basert på numerisk rangeringsskala 0 – 10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = verst tenkelige hudsmerte.			

Behandling med 40 mg adalimumab hver uke reduserte signifikant risikoen for forverrelse av abscesser og rennende fistler. I løpet av de første 12 ukene av studiene HS-I og HS-II opplevde omtrent dobbelt så mange pasienter i placebogruppen, sammenlignet med de i adalimumabgruppen, forverrelse av abscesser (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og rennende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %).

Større forbedringer ved uke 12 fra start sammenlignet med placebo ble vist i hudspesifikk helserelatert livskvalitet, målt ved bruk av «Dermatology Life Quality Index» (DLQI; studiene HS-I og HS-II), global pasienttilfredshet med legemiddelbehandling målt ved bruk av «Treatment Satisfaction Questionnaire – medication» (TSQM; studiene HS-I og HS-II) og fysisk helse målt ved bruk av den fysiske komponenten av SF-36 (studie HS-I).

Hos pasienter som fikk 40 mg Adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med Adalimumab ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se Tabell 20).

Tabell 20.
Andel av pasienter som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter
behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

	Placebo (behandlingsstans) N = 73	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 70	Adalimumab 40 mg ukentlig N = 70
Uke 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Uke 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a	Pasienter med minst en delvis respons på adalimumab 40 mg ukentlig etter 12 uker behandling.		
^b	Pasienter som oppfyller protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere.		

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som ukentlig fikk kontinuerlig Adalimumab behandling var HiSCR raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Langtidsbehandling med 40 mg Adalimumab ukentlig i 96 uker viste ingen nye funn vedrørende sikkerhet.

Blant pasienter hvis behandling med adalimumab ble trukket tilbake i uke 12 i studiene HS-I og HS-II, var HiSCR-raten ved 12 uker etter reintroduksjon med adalimumab 40 mg ukentlig tilbake til nivåer tilsvarende dem som ble observert før tilbaketrekking (56,0%).

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av Adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene .

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNFantagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg Adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-respondere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke vurdert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI ≥ 70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8 .

CD-studie I og CD-studie II o induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i Tabell 21.

Tabell 21.
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(prosentandel av pasienter)

	CD-studie I: Infliximab-naive pasienter			CD-studie II: Infliximab-erfarne pasienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-verdiene er parvise sammenlikninger av forholdene for adalimumab *versus* placebo

*p < 0,001

**p < 0,01

Lignende resmisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 22. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist .

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56 .

Tabell 22.
Vedlikehold av klinisk remisjon og respons
(prosentandel av pasienter)

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Uke 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0,001 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenlikninger av proporsjoner

**p < 0,02 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenlikninger av proporsjoner

^a Av dem som mottok kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter .

Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til Adalimumab 80/40 mg og Adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen .

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser Adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg Adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score ≤ 2 uten subscore > 1) ble vurdert ved uke 8

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52 .

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %, $p=0,031$) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %, $p=0,019$). Blant pasienter som ble behandlet med Adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51%) også i remisjon ved uke 52.

Resultater fra hele populasjon i studie UC-II er vist i Tabell 23.

Tabell 23.
Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II
(prosentandel av pasienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow)
Uke 52	N = 246	N = 248
klinisk respons	18 %	30 %*
klinisk remisjon	9 %	17 %*
tilheling av slimhinner	15 %	25 %*
steroid-fri remisjon ≥ 90 dager	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
Uke 8 og 52		
vedvarende respons	12 %	24 %**
vedvarende remisjon	4 %	8 %*

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow)
Uke 52	N = 246	N = 248
vedvarende tilheling av slimhinner	11 %	19 %*

Klinisk remisjon er Mayo-score < 2 med ingen subscore > 1;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS] ≥ 1 eller en absolutt RBS på 0 eller 1 ;

*p < 0,05 for adalimumab vs. placebo parvis sammenlikning av proporsjoner

**p < 0,001 for adalimumab vs. placebo parvis sammenlikning av proporsjoner

^a Av de som mottok kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8 var 47% i respons, 29% i remisjon, 41% hadde sopprelatert tilheling og 20% var i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab .

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score .

Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår .

Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score).

Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av Adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller Adalimumab med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

Studie UV I undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (oral prednison i en dose på 10-60 mg/dag). Ved studiestart fikk alle pasientene en standard dose av prednison 60 mg/dag i 2 uker, etterfulgt av et obligatorisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 15.

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatoisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Primærendpunktet i begge studier var «tid til behandlingssvikt». Behandlingssvikt ble definert ut ifra resultatet av en sammensatt komponent basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer («anterior chamber», AC), grad av uklarheter i glasslegemet («vitreous haze», VH) og beste korrigerte synsskarphet («best corrected visual acuity», BCVA).

Pasienter som fullførte UV I- og UV II-studiene ble inkludert i en ikke-kontrollert langtidsforlengelsesstudie med en opprinnelig planlagt varighet på 78 uker. Pasienter fikk fortsette med studiemedisin etter uke 78, inntil de fikk tilgang på Adalimumab.

Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med Adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 24). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av Adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt versus pasienter som fikk placebo (se Figur 2).

Tabell 24.
Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

Analyse behandling	N	Behandlingssvik t N (%)	Mediantid til behandlingssvikt (måneder)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	p Verdi ^b
tid til behandlingssvik ved eller etter uke 6 i studie UV I						
primæranalyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid til behandlingssvik ved eller etter uke 2 i studie UV II						
primæranalyse (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

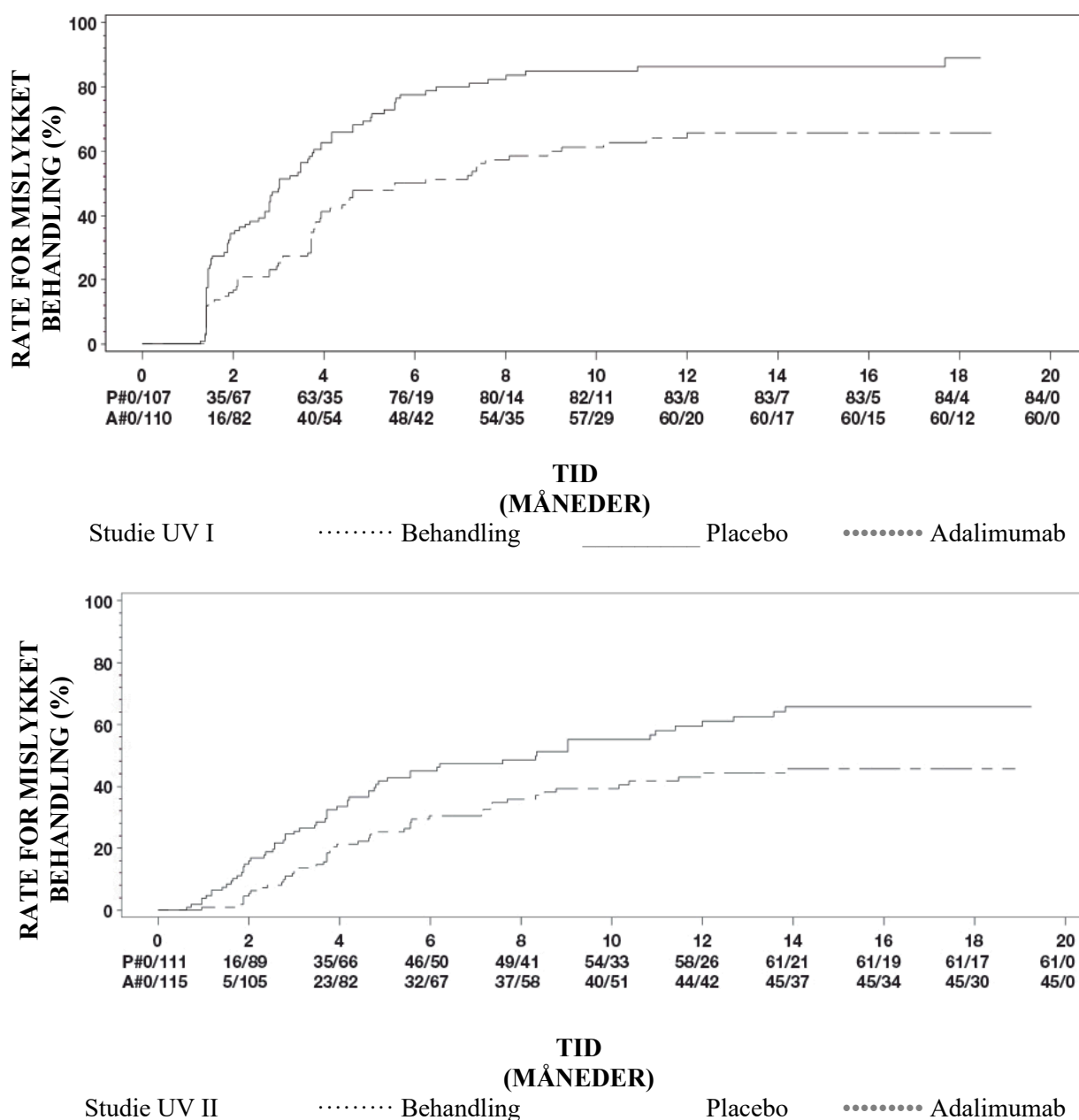
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller ved eller etter uke 2 (studie UV II) ble regnet som hendelse. Frafall som skyldtes andre årsaker enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

^a HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.

^b 2-sidet P-verdi fra log rank test.

^c NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasienter hadde en hendelse.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til behandlingssvik ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)



Merk: P# = Placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = Adalimumab (Antall hendelser/Antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab versus placebo observert for hver komponent av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av katarakteroperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenværende pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste

korrigerte synskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Etter uke 78 var data generelt konsistent med disse resultatene, men antall inkluderte pasienter gikk ned. Totalt blant pasientene som avsluttet studien, avsluttet 18 % på grunn av bivirkninger og 8 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør Adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør Adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan utvikles ved behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er forbundet med økt klaring og redusert effektivitet av adalimumab. Det er ingen tydelig korrelasjon mellom tilstedeværelse av anti-adalimumab antistoffer og forekomst av bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

pJIA-I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til open-label-delen (OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 25.

Tabell 25.
Pasienters aldersspredning og adalimumabdosen gitt under OL LI-fasen

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum-, median- og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrisk ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart i ≥ 3 til 6 pediatrisk ACR

kjernekriterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av $> 30\%$ i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

Tabell 26.
Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien

Stratum	MTX		Uten MTX	
Fase				
OL-LI 16 uker				
Pediatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblind 32 uker	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/ MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantiden til sykdomsoppblussing	> 32 uker	20 uker	> 32 uker	14 uker

^a Pediatrisk ACR 30/50/70-respons uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Blant de som responderte ved uke 16 (n=144) var pediatrisk ACR 30/50/70/90-responser vedlikeholdt inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline aldersgruppen 13 til 17 år ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responser var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales Yuflyma til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

pJIA-II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenter studie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAIDs.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert data tilnærming. Andelen av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrisk ACR 30) ved uke 24 (n=27 av 30 pasienter), ble Pediatrisk ACR 30-respons vedlikeholdt opptil 60 uker i OLE fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til

behandling med enten 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkutant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plakkpsoriasis

Effekten av Adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatrike pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 eller > 20 % BSA eller > 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 eller PASI ≥ 10 inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16, hadde flere pasienter randomisert til Adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

Tabell 27.
Resultater fra pediatrik plakkpsoriasis-effekt i uke 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg eow N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: «Klar /minimal» ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksat ^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX ^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX		

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. forverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode: PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studien, ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

Hidrosadenitt hos ungdommer

Det finnes ingen kliniske forsøk med adalimumab hos ungdommer med HS. Effektivitet av adalimumab for behandling av ungdommer med HS er predikert basert på demonstrert effektivitet og eksponerings-respons-forhold hos voksne HS-pasienter og sannsynligheten for at sykdomsforløpet, patofysiologien og medisineffektene er i stor grad tilsvarende til hos voksne ved samme eksponeringsnivåer. Sikkerhet i den anbefalte dosen av adalimumab hos ungdommer med HS er basert

på kryssindikert sikkerhetsprofil i adalimumab hos både voksne og pediatriske pasienter ved lignende eller hyppigere doser (se del 5.2).

Pediatrisk Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell behandling (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter ≥ 40 kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter < 40 kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i Tabell 28.

Tabell 28 Vedlikeholdsbehandling

Kroppsvekt	Lav dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg annenhver uke	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	20 mg annenhver uke	40 mg annenhver uke

Effekresultater

Studiens primær endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI score ≤ 10. .

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 29. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 30.

**Tabell 29.
Pediatrisk CD-studie
PCDAI klinisk remisjon og respons**

	Standard Dose 40/20 mg annenhver uke N = 93	Lav Dose 20/10 mg annenhver uke N = 95	P-verdi*
Uke 26			
Klinisk remisjon	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Uke 52			
Klinisk remisjon	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-verdi for standard dose <i>versus</i> sammenligning.			

Tabell 30.
Pediatrik CD-studie
Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Avbrutte kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Avbrytelse av immunmodulatorer²	N = 60	N = 57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremisjon³	N = 15	N = 21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-verdi for standard dose *versus* ss lav dose sammenligning.

² Immundempende behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

³ definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper .

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III) .

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik CD studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI .

Pediatrik ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 93 pediatrike pasienter fra 5 til 17 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3 poeng, bekreftet etter sentral vurdering av endoskopien) som hadde en utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor konvensjonell behandling. Omtrent 16 % av pasientene i studien hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling. Pasienter som fikk kortikosteroider ved studiestart kunne gradvis redusere kortikosteroidbehandlingen etter uke 4.

Under studiens induksjonsperiode ble 77 pasienter randomisert 3:2 til dobbeltblindet behandling med adalimumab med induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2, eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2. Begge grupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6. Etter en endring i studiedesign fikk de resterende 16 pasientene som deltok i induksjonsperioden åpen behandling med adalimumab med induksjonsdose 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2.

Ved uke 8 ble 62 pasienter som viste klinisk respons iht. Partiell Mayo Score (PMS: definert som en reduksjon i PMS $\geq$ 2 poeng og $\geq$ 30 % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med adalimumab med en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke eller en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke. Før en endring i studiedesign ble ytterligere 12 pasienter, som viste klinisk respons iht. PMS, randomisert til å få placebo, men ble ikke inkludert i den bekreftende effektanalysen.

Sykdomsoppblussing ble definert som en økning i PMS på minst 3 poeng (for pasienter med PMS på 0 til 2 ved uke 8), minst 2 poeng (for pasienter med PMS på 3 til 4 ved uke 8) eller minst 1 poeng (for pasienter med PMS på 5 til 6 ved uke 8).

Pasienter som oppfylte kriteriene for sykdomsoppbluss ved eller etter uke 12 ble randomisert til å få en gjentatt induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) eller en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) og fortsatte deretter med deres respektive vedlikeholdsdose.

Effektresultater

De ko-primære endepunktene i studien var klinisk remisjon iht. PMS (definert som $PMS \leq 2$ og ingen individuell subscore > 1) ved uke 8, og klinisk remisjon iht. FMS (Full Mayo Score) (definert som en Mayo score ≤ 2 og ingen individuell subscore > 1) ved uke 52 hos pasienter som oppnådde klinisk respons iht. PMS ved uke 8.

Kliniske remisjonsrater iht. PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 31.

Tabell 31: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N = 47
Klinisk remisjon	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^aAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2
^bAdalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2
^cInkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2
Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6
Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktet

Hos pasienter som fikk adalimumab dobbeltblindede maksimale vedlikeholdsdoser på 40 mg annenhver uke (0,6 mg/kg) og 40 mg hver uke (0,6 mg/kg) ble klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk respons iht. FMS (definert som en reduksjon i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling iht. FMS (definert som en Mayo-endoskopiscore ≤ 1) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 32).

Tabell 32: Effektresultater ved uke 52

	Adalimumab^a Maksimalt 40 mg annenhver uke N = 31	Adalimumab^b Maksimalt 40 mg hver uke N = 31
Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)

Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke ^c Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52		

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI $\geq$ 20 poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI < 10) ved uke 8 og uke 52 (tabell 33).

Tabell 33: Endepunktresultater iht. PUCAI

	Uke 8	
	Adalimumab ^a Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1 N = 30	Adalimumab ^{b,c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N = 47
Klinisk remisjon iht. PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk respons iht. PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uke 52	
	Adalimumab ^d Maksimalt 40 mg annenhver uke N = 31	Adalimumab ^e Maksimalt 40 mg hver uke N = 31
Klinisk remisjon iht. PUCAI hos uke 8 PMS-respondere	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk respons iht. PUCAI hos uke 8 PMS-respondere	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^c Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6 Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktene Merknad 3: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52		

Av de adalimumabbehandlede pasientene som fikk gjentatt induksjonsbehandling i vedlikeholdsperioden oppnådde 2/6 (33 %) klinisk respons iht. FMS ved uke 52.

Livskvalitet

Kliniske forbedringer av betydning fra baseline ble observert i score fra IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for omsorgsperson, for gruppene behandlet med adalimumab.

Kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i veksthastighet ble observert i gruppene behandlet med adalimumab, og kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i Body

Mass Index ble observert hos pasienter som fikk høy vedlikeholdsdose på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uke.

Pediatrisk uveitt

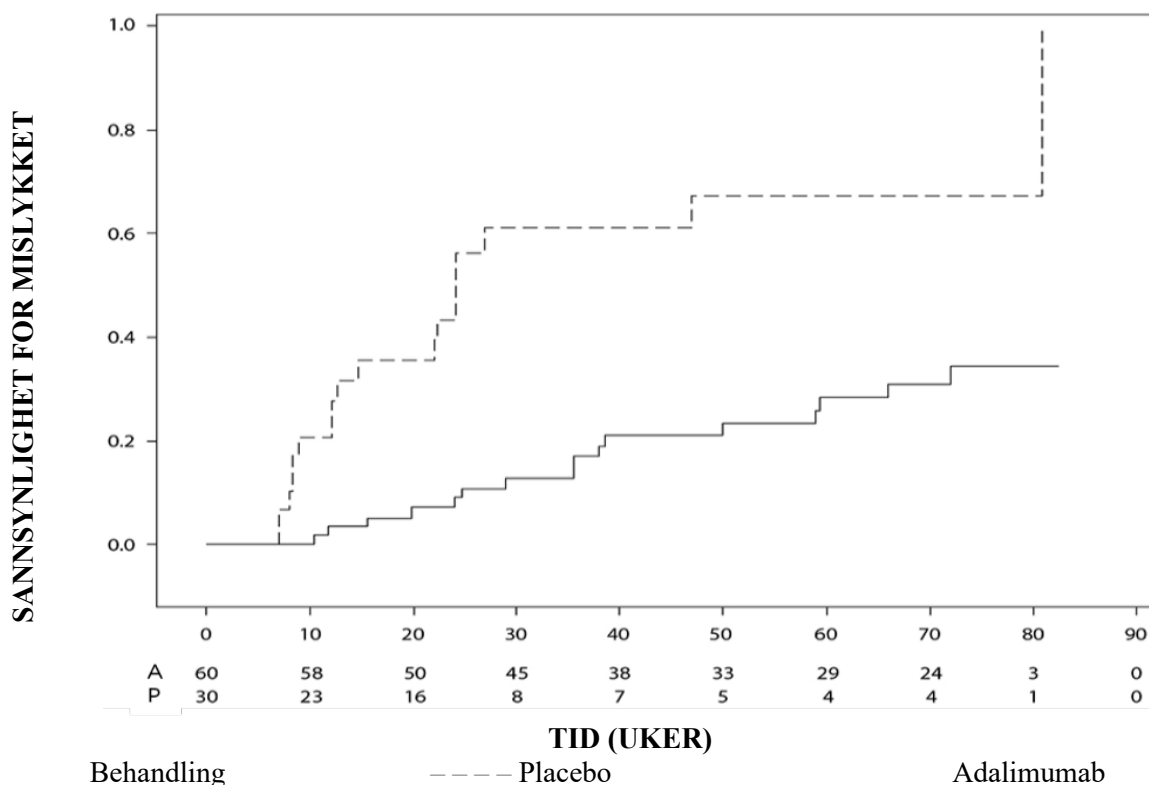
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis ≥ 30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

Klinisk respons

Adalimumab forsinket betydelig tid til mislykket behandling sammenliknet med placebo (se Figur 3, $P < 0,0001$ fra logranktest). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrisk uveitt



Merk: P = Placebo (antall med risiko); A = Adalimumab (antall med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av

adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet (V_{ss}) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige halveringstiden ved terminalfase var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonen i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Etter administrasjon av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på $5,6 \pm 5,6$ mikrog/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $10,9 \pm 5,2$ mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med 24 mg/m² var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state $6,0 \pm 6,1$ mikrog/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $7,9 \pm 5,6$ mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrasjon av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) $8,8 \pm 6,6$ mikrog/ml uten samtidig bruk av metotreksat og $11,8 \pm 4,3$ mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondylartritt, var den gjennomsnittlige bunnkonsentrasjonen ved steady-state $8,0 \pm 4,6$ mikrog/ml ved uke 68.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state 5 mikrog/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Etter subkutan administrasjon av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca. $7,4 \pm 5,8$ mikrog/ml (79 % CV).

Hos voksne pasienter med hidrosadenitt gir en dose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til og med uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Anbefalt dosering hos ungdom med HS er 40 mg annenhver uke. Siden eksponeringen av adalimumab kan påvirkes av kroppsstørrelse, kan ungdom med høyere kroppsvekt og utilstrekkelig respons ha fordel av å bli behandlet med anbefalt dosering for voksne på 40 mg hver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5

mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos pediatrike pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var $15,7 \pm 6,6$ mikrog/ml for pasienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ mikrog/ml for pasienter < 40 kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $15,3 \pm 11,4$ mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og $6,7 \pm 3,5$ mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

Hos pasienter med ulcerøs kolitt var bunnnivået for serumkonsentrasjon av adalimumab i induksjonsperioden ca. 12 mikrog/ml med induksjonsdose 160 mg adalimumab ved uke 0, etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 8 mikrog/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

Etter subkutan administrasjon av en dose basert på kroppsvekten på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke til pediatrike pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state $5,01 \pm 3,28$ mikrog/ml ved uke 52. For pasienter som fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state $15,7 \pm 5,60$ mikrog/ml ved uke 52.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8-10 mikrog/ml.

Adalimumab-eksponeringer hos pasienter med pediatrik uveitt ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatrike pasienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrik Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn < 6 år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatrike pasienter ≥ 40 kg med CD og UC).

Eksponering-respons-forhold i pediatrik populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA og ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrog/ml (95 % KI: 1-6 mikrog/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakksoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, respektivt).

Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkelt dosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksitet.

En studie på embryoføtal utviklingstoksitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

6. FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Hjelpstoffer

Eddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Glysin
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

En enkelt Yuflyma ferdigfylt sprøyte eller penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C i en periode på opptil 31 dager. Den forhåndsfylte sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys og kastes hvis ikke den har blitt brukt innen 31-dagersperioden.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Oppløsning til injeksjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehet (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 1 ferdigfylt sprøyte (0,4 ml steril oppløsning) med 2 injeksjonstørk.
- 2 ferdigfylte sprøyter (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk.
- 4 ferdigfylte sprøyter (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk.
- 6 ferdigfylte sprøyter (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk.

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

Sprøyten er laget av type I glass med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehet (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril oppløsning) med 2 injeksjonstørk.
- 2 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril oppløsning) hver med 1 injeksjonstørk.
- 4 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril oppløsning) hver med 1 injeksjonstørk.
- 6 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril oppløsning) hver med 1 injeksjonstørk.

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Løsning for injeksjon i forhåndsfylt penn for pasientbruk som inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten på inni pennen er laget av type I glass med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehet (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 1 ferdigfylt penn (0,4 ml steril oppløsning), med 2 injeksjonstørk.
- 2 ferdigfylte penner (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk.
- 4 ferdigfylte penner (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk.
- 6 ferdigfylte penner (0,4 ml steril oppløsning), hver med 1 injeksjonstørk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/20/1513/001

EU/1/20/1513/002

EU/1/20/1513/003

EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/005

EU/1/20/1513/006

EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 80 mg adalimumab.

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 0,8 ml enkeltdose ferdigfylte sprøyte inneholder 80 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar til lett blakket, fargeløs til lys brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Yuflyma i kombinasjon med metotreksat er indisert for:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler inkludert metotreksat ikke har vært tilstrekkelig.
- behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

Yuflyma kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastighet av leddskade, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre fysisk funksjon.

Psoriasis

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne og ungdom over 12 år, som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling av HS (se pkt. 5.1 og 5.2).

Crohns sykdom

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med kortikosteroid og/eller immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling.

Pediatrisk Crohns sykdom

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Ulcerøs kolitt

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling inklusive kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pediatriske pasienter (over 6 år) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert kortikosteroider og/eller 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Uveitt

Yuflyma er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediær, posterior og panuveitt hos voksne pasienter som har utilstrekkelig respons på kortikosteroider, hos pasienter med behov for kortikosteroid-sparende midler eller hos pasienter der behandling med kortikosteroid ikke er egnet.

Pediatrisk uveitt

Yuflyma er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Yuflyma bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Yuflyma er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Yuflyma (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Yuflyma bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Yuflyma dersom legen mener det er forsvarlig, og med den nødvendige medisinske oppfølging.

Under behandling med Yuflyma bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Yuflyma til voksne pasienter med revmatoid artritt er en enkeltdose 40 mg adalimumab gitt som subkutan injeksjon annenhver uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med Yuflyma.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAIDs) eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Yuflyma. Når det gjelder kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende legemidler enn metotreksat se pkt. 4.4 og 5.1.

Ved monoterapi, kan noen pasienter som opplever en reduksjon i respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Videre behandling av en pasient som ikke har respondert innen denne perioden bør overveies.

Psoriasis

Anbefalt startdose av Yuflyma til voksne pasienter er 80 mg gitt subkutan etterfulgt av 40 mg subkutan etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn er tilgjengelig for vedlikeholdsdosen.

Videre behandling utover 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden.

Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Nytt og risiko ved fortsatt ukentlig behandling med 40 mg eller 80 mg annenhver uke bør revurderes nøye hos en pasient med en utilstrekkelig respons etter økningen i dosering (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan doseringen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt

Anbefalt dosering av Yuflyma hos voksne pasienter med hidrosadenitt (HS) er 160 mg initialt ved dag 1 (dosen kan gis som to 80 mg injeksjoner på en dag eller som én 80 mg injeksjon daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere ved dag 15. To uker senere (dag 29) fortsettes behandlingen med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Yuflyma om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Yuflyma.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan ukentlig behandling med 40 mg Yuflyma h eller 80 mg annenhver uke startes igjen (se pkt. 5.1).

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør vurderes regelmessig (se pkt. 5.1) .

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Yuflyma hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Dersom det er behov for en raskere behandlingsrespons kan et regime med 160 mg ved uke 0 (gitt som to 80 mg injeksjoner på en dag eller som én 80 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), 80 mg i uke 2, brukes med viten om at risikoen for bivirkninger er høyere under induksjonen.

Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon. Hvis en pasient har seponert Yuflyma og sykdomstegn og symptomer kommer tilbake, kan Yuflyma reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Yuflyma mer enn 8 uker siden forrige dose.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Noen pasienter som ikke responderer innen uke 4 kan ha nytte av fortsatt behandling til og med uke 12. Fortsettelse av behandling bør overveies nøye hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Ulcerøs kolitt

Anbefalt induksjonsregime med Yuflyma hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som to 80 mg injeksjoner på en dag eller som én 80 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg annenhver uke via subkutan injeksjon.

I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres i henhold til kliniske retningslinjer.

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling med Yuflyma bør ikke fortsettes hos pasienter som ikke responderer innen denne tidsperioden.

Uveitt

Anbefalt startdose av Yuflyma til voksne pasienter med uveitt er 80 mg etterfulgt av 40 mg etter en uke, og deretter 40 mg annenhver uke. Det er begrenset erfaring med oppstart av behandling med adalimumab alene. Behandling med Yuflyma kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Yuflyma kan samtidig behandling med kortikosteroider trappes ned i henhold til klinisk praksis.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsatt langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med justering av dosen.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Adalimumab er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

Pediatrisk populasjon

Pediatrisk plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av Yuflyma hos barn i alderen 4-17 år har blitt fastslått for plakkpsoriasis. Anbefalt dose av Yuflyma er opptil maksimum 40 mg per dosering.

Hidrosadenitt hos ungdom (over 12 år, kroppsvekt på minst 30 kg)

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Doseringen av adalimumab hos disse pasientene har blitt bestemt fra farmakokinetisk modellering og simulering (se pkt. 5.2).

Anbefalt dosering av Yuflyma er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

Hos ungdom med utilstrekkelig respons på Yuflyma 40 mg annenhver uke, kan en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke vurderes.

Behandling med antibiotika kan fortsette under behandling med Yuflyma om nødvendig. Det anbefales at pasienten bruker en topikal antiseptisk vask på sine HS sår daglig under behandling med Yuflyma.

Videre behandling utover 12 uker bør nøye overveies hos pasienter uten forbedring i løpet av denne perioden.

Skulle det være nødvendig å avbryte behandlingen, kan behandling med Yuflyma startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør vurderes regelmessig (se data for voksne i pkt. 5.1).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 12 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk Crohns sykdom

Anbefalt dose av Yuflyma for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 1). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 1. Adalimumab-dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose med oppstart i uke 4
< 40 kg	40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på	40 mg annenhver uke

	behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes:	
	• 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Anbefalt dose av Yuflyma for pasienter fra 6 til 17 år med ulcerøs kolitt er basert på kroppsvekt (tabell 2). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 2. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra uke 4*
< 40 kg	• 80 mg ved uke 0 (gitt som én 80 mg injeksjoner på én dag) og • 40 mg ved uke 2 (gitt som én 40 mg injeksjon)	• 40 mg annenhver uke
≥ 40 kg	• 160 mg ved uke 0 (gitt som to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager) og • 80 mg ved uke 2 (gitt som én 80 mg injeksjoner på én dag)	• 80 mg annenhver uke

*Pediatriske pasienter som fyller 18 år mens de bruker Yuflyma, bør fortsette sin foreskrevne vedlikeholdsdose.

Videre behandling utover 8 uker bør vurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn til respons innen denne tidsperioden.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk uveitt

Anbefalt dose av Yuflyma for pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 3). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrisk uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

Tabell 3. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med uveitt

Kroppsvekt	Doseregime
< 30 kg	20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat

Når behandling med Yuflyma startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres en uke før vedlikeholdsbehandling starter. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av adalimumab hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsettelse av langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Fullstendig bruksanvisning for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Yuflyma er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner - deriblant tuberkulose - før, under og etter behandling med Yuflyma. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Yuflyma bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmos, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Yuflyma avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Yuflyma bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Yuflyma seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet når det vurderes å bruke Yuflyma hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

Tuberkulose

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Yuflyma startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Yuflyma skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert må passende anti-tuberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Yuflyma begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Yuflyma hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Yuflyma.

Andre opportunistiske infeksjoner

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Yuflyma avbrytes omgående. Diagnostisering og

håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Yuflyma-behandling. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Yuflyma bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Yuflyma bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multipel sklerose og optikusneuritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Yuflyma vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Det er en kjent sammenheng mellom intermediaær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær uveitt før oppstart av behandling med Yuflyma og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Yuflyma seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

Immunosuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofile.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling $\leq$ 18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og Yuflyma bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Yuflyma (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Yuflyma vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Yuflyma. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne vurderingen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Yuflyma. Seponering av behandling med Yuflyma bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Yuflyma startes.

Pasienter som behandles med Yuflyma kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab *intrauterint* anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Yuflyma hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Yuflyma er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Yuflyma skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Yuflyma kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Yuflyma utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Yuflyma stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se del 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Yuflyma skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelig data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Sodiuminnhold

Dette medisinske produktet inneholder mindre enn 1 mmol sodium (23 mg) per 0,8 ml dose, det vil si så godt som 'sodiumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelselse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av adalimumab og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Yuflyma-behandling.

Graviditet

Et stort antall (omtrent 2 100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1 500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel, og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen ondartethet eller dødfødsler ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF α kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon.

Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab *intrauterint* anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Yuflyma kan derfor benyttes ved amming.

Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Yuflyma (se pkt. 4.8.).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i organklasser og forekomst i tabell 4 nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); uvanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$) til $< 1/1000$); og ukjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organklasser kolonnen.

Tabell 4 Bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , Merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi ¹⁾
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi forhøyet urinsyre, unormalt sodiumnivå i blodet, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multipel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synstap, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, tinnitus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematoma
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Magesmerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, reflukssøfagitt (GERD), Sjögrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymmer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittias, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt reaktivering av Hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onykoklase, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitt ¹⁾ , lichenoid hudreaksjon ¹⁾
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyositt symptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler og bindevev	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erektile dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
administrasjonsstedet*	Vanlige	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilhelning

* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

** inkludert åpne forlengelsesstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

²⁾ I løpet av en behandlingsperiode på 4-6 uker lå den gjennomsnittlige vektendringen fra utgangspunktet på mellom 0,3 kg og 1,0 kg for adalimumab sammenlignet med mellom -0,4 kg og 0,4 kg for placebo ved indikasjoner til voksne. En vektøkning på 5-6 kg er også observert i langtids utvidelsesstudier med gjennomsnittlig eksponeringstid på omtrent 1-2 år uten kontrollgruppe, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mekanismen bak denne effekten er uklar, men kan ha sammenheng med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

Hidrosadenitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med HS behandlet med adalimumab hver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

Infeksjoner

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 per pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 per pasientår for pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 per pasientår blant pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f. eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 93 pediatriske pasienter med en eksponering på 65,3 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (behandlingenes gjennomsnittsvarighet var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasientene i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I–V av revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galleveier

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN i fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som vurderte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN ble sett i fase 3 studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, etterfulgt av 40 mg gitt hver uke med start ved uke 4), hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode varierende fra 12 til 16 uker, ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 0,3 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,6 % av pasientene i kontrollgruppen

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med median eksponering på 166,5 dager og 105,0 dager hos pasientene henholdsvis behandlet med adalimumab og pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

I den kontrollerte fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik ulcerøs kolitt (N = 93) som vurderte effekt og sikkerhet av en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke (N = 31) og en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke (N = 32), etter kroppsvektjustert induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 63), eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke

0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 (N = 30), oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % (1/93) av pasientene.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med adalimumab alene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere. ATC-kode: L04AB04

Yuflyma er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC50 på 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumaba, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF α , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt

Adalimumab ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder. Smerter ved injeksjonsstedet forårsaket av adalimumab 40 mg/0,4 ml ble vundersøkt i to randomiserte, aktivt kontrollerte, enkeltblinde, «crossover» studier som gikk over to perioder.

RA-studie I vurderte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 uker ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V vurderte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien vurderte effekten av kombinasjons behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

RA-studiene VI og VII vurderte 60 pasienter hver med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Inkluderte pasienter var enten nåværende brukere av adalimumab 40 mg/0,8 ml og som rangerte den gjennomsnittlige smerten ved injeksjonsstedet til minst 3 cm (på en 0-10 cm VAS) eller pasienter som var naive til biologiske legemidler når de startet med adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pasientene ble randomisert til å få én enkelt dose adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, etterfulgt av en enkeltinjeksjon med den motsatte behandlingen ved den neste dosen.

Det primære endepunktet i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunktet i RA-studien IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studien V var prosentandelen av pasienter som oppnådde en ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RAstudie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt. Det primære endepunktet i RA-studiene VI og VII var smerter ved injeksjonsstedet umiddelbart etter injeksjon som målt ved 0- 10 cm VAS .

ACR-respons

Prosentandelen av pasienter som ble behandlet med adalimumab og som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5.
ACR-responser i placebo-kontrollerte studier
(prosentandel av pasienter)

Respons	RA-studie I ^{***}		RA-studie II ^{***}		RA-studie III ^{***}	
	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 måneder	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	4,5 %	23,2 %

^a RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

^b 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

^c MTX = metotreksat

** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som var randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons; 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter med adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons; 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons .

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter s som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg (p < 0,001).

I RA-studiene I-IV oppnådde pasientene som ble behandlet med adalimumab statistisk signifikant ACR 20- og 50- respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen

var initiert .

I RA-studien V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene var opprettholdt ved uke 104 (se Tabell 7).

Tabell 6.
ACR-responser i RA-studie V
(prosentandel av pasienter)

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

^a p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.

^b p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen

^c p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U testen

I den åpne ekstensjonen for RA-studie V var ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser; 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år .

Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte

Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se Tabell 7).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

Tabell 7.
Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95 % konfidens intervall ^b)	p-verdi*
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

^c Basert på rankanalyse

^d Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 8).

Tabell 8.
Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V

	MTX n=257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p-verdi ^a	p-verdi ^b	p-verdi ^c
Total 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
Erosjons score	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-verdien er fra den parvise sammenlikningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

^b p-verdien er fra den parvise sammenlikningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen

^c p-verdien er fra den parvise sammenlikningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score $\leq$ 0,5 siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %, $p < 0,002$ og 44,5 %, $p < 0,001$).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte totale Sharp score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasienter som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF 36, større forbedring ($p < 0,001$) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

Smerter ved injeksjonsstedet

For de samlede RA «crossover» studiene VI og VII, ble det umiddelbart etter dosering observert en statistisk signifikant forskjell på smerter ved injeksjonsstedet mellom adalimumab 40 mg/0,8 ml og adalimumab 40 mg/0,4 ml (gjennomsnittlig VAS på 3,7 cm versus 1,2 cm, skala på 0-10 cm, $p < 0,001$). Dette utgjorde en median reduksjon av smerter ved injeksjonsstedet på 84 %.

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt $\geq$ PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 18,9 ved

behandlingsstart, og Physician's Global Assessment (PGA) score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde $\geq$ PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2 og fase 3 psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudie I og II var et primærendepunkt andelen pasienter som oppnådde en respons på PASI 75 fra behandlingsstart til uke 16 (se tabell 9 og 10).

Tabell 9.
Psoriasis-studie I (REVEAL) – effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: «Klar»/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate		
^b $p < 0,001$, adalimumab <i>versus</i> placebo		

Tabell 10.
Psoriasis-studie II (CHAMPION) – effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) 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: Klar/minimal	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> metotreksat			
^c $p < 0,01$ adalimumab <i>versus</i> placebo			
^d $p < 0,05$ adalimumab <i>versus</i> metotreksat			

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI score etter uke 33 og ved eller før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, $p < 0,001$. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA- «klar» eller -minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og

59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-respondere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA-«klar» eller -minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble vurdert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA-«klar» eller -minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] henholdsvis for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo .

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg per uke på grunn av PASI respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24 .

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av Adalimumab versus placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakpsoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk Adalimumab oppnådd PGA score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [$p = 0,014$]) .

P Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av Adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med Adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 11). Behandling med Adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ($BSA \geq 10\%$ (60 % av pasientene) og $BSA < 10\%$ og $\geq 5\%$ (40 % av pasientene)) .

Tabell 11.
Ps-studie IV – effektresultater etter 16, 26 og 52 uker

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F klar/minimal og $\geq$ 2 graders forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 80
Prosentvis endring i total fingernegl NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

Hidrosadenitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier og en åpen forlengelsesstudie hos voksne pasienter med moderat til alvorlig hidrosadenitt (HS) som var intolerante, hadde en kontraindikasjon eller en utilstrekkelig respons over minst en tre måneders behandlingsperiode med systemisk antibiotikabehandling. Pasientene i HS-I og HS-II hadde sykdomsgrad «Hurley Stage» II eller III med minst 3 abscesser eller inflammatoriske knuter/byller.

Studie HS-I (PIONEER I) undersøkte 307 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. Samtidig behandling med antibiotika ble ikke tillatt under studien. Etter 12 uker behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A re-randomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt adalimumab 40 mg hver uke i periode B.

Studie HS-II (PIONEER II) undersøkte 326 pasienter innenfor to behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo eller adalimumab med en startdose på 160 mg ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og 40 mg hver uke ved uke 4 til uke 11. I løpet av studien fortsatte 19,3 % av pasientene med samtidig oral antibiotikabehandling. Etter 12 ukers behandling ble pasientene som fikk adalimumab i periode A rerandomisert i periode B til én av tre behandlingsgrupper (40 mg adalimumab hver uke, 40 mg adalimumab annenhver uke, eller placebo fra uke 12 til uke 35). Pasientene som fikk placebo i periode A ble gitt placebo i periode B.

Pasientene som deltok i studiene HS-I og HS-II var kvalifisert til å være med i en åpen forlengelsesstudie hvor 40 mg adalimumab ble administrert hver uke. Gjennomsnittlig eksponering i alle adalimumab-populasjoner var 762 dager. Pasientene brukte topikal antiseptisk vask daglig gjennom alle de tre studiene.

Klinisk respons

Reduksjon av inflammatoriske sår og hindring av forverrelse av abscesser og rennende fistler ble undersøkt ved å bruke «Hidradenitis Suppurativa Clinical Response» (HiSCR; minst en 50 % reduksjon i total antall abscesser og inflammatoriske byller/knuter uten økning i antall abscesser og ingen økning av antall rennende fistler i forhold til start). Reduksjon i HS-relaterte hudsmarter ble undersøkt ved bruk av «Numerisk Rating Scale» hos pasienter som gikk inn i studien med en startscore på 3 eller høyere på en 11-punkts skala.

Ved uke 12 oppnådde en signifikant høyere andel pasienter behandlet med adalimumab HiSCR *versus* de behandlet med placebo. Ved uke 12 opplevde en signifikant høyere andel pasienter i studien HS-II en klinisk relevant reduksjon av HS-relaterte hudsmarter (se tabell 12). Pasienter behandlet med

adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

Tabell 12.
Effektivitetsresultater ved 12 uker, HS-studier I og II

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg Ukentlig
Hidrosadenitt klinisk respons (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % reduksjon i hudsmerte ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**
^a *P < 0,05, **P < 0,001, adalimumab versus placebo Blant alle randomiserte pasienter. ^b Blant pasienter med grunnleggende HS-relatert hudsmertevurdering < 3 basert på numerisk rangeringsskala 0 – 10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = verst tenkelige hudsmerte.				

Behandling med 40 mg adalimumab hver uke reduserte signifikant risikoen for forverrelse av abscesser og rennende fistler. I løpet av de første 12 ukene av studiene HS-I og HS-II opplevde omtrent dobbelt så mange pasienter i placebogruppen, sammenlignet med de i adalimumabgruppen, forverrelse av abscesser (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og rennende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %).

Større forbedringer ved uke 12 fra start sammenlignet med placebo ble vist i hudspesifikk helserelatert livskvalitet, målt ved bruk av «Dermatology Life Quality Index» (DLQI; studiene HS-I og HS-II), global pasienttilfredshet med legemiddelbehandling målt ved bruk av «Treatment Satisfaction Questionnaire – medication» (TSQM; studiene HS-I og HS-II) og fysisk helse målt ved bruk av den fysiske komponenten av SF-36 (studie HS-I) .

Hos pasienter som fikk 40 mg Adalimumab ukentlig med minst en delvis respons ved uke 12, var HiSCR raten ved uke 36 høyere hos pasienter som fortsatte behandling med Adalimumab ukentlig, enn hos pasienter der doseringsfrekvensen ble redusert til annenhver uke eller der behandlingen ble stoppet (se Tabell 13).

Tabell 13.
Andel av pasientene som fikk HiSCR^b ved uke 24 og 36 etter behandlingsendring fra ukentlig adalimumab ved uke 12

	Placebo (behandlingsstans) N = 73	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 70	Adalimumab 40 mg ukentlig N = 70
Uke 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Uke 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Pasienter med minst en delvis respons på adalimumab 40 mg ukentlig etter 12 uker behandling. ^b Pasienter som oppfyller protokollspesifiserte kriterier for tap av respons eller ingen forbedring ble pålagt å avbryte studiene og ble regnet som ikke-respondere.			

Blant pasienter med minst en delvis respons ved uke 12 og som ukentlig fikk kontinuerlig Adalimumab behandling var HiSCR raten 68,3 % ved uke 48 og 65,1 % ved uke 96. Langtidsbehandling med 40 mg Adalimumab ukentlig i 96 uker viste ingen nye funn vedrørende sikkerhet.

Blant pasienter hvis behandling med adalimumab ble trukket tilbake i uke 12 i studiene HS-I og HS-II, var HiSCR-raten ved 12 uker etter reintroduksjon med adalimumab 40 mg ukentlig tilbake til nivåer tilsvarende dem som ble observert før tilbaketrekking (56,0%).

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av Adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene .

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNFantagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliximab randomisert til enten 160 mg Adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responsdere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke vurdert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI ≥ 70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8 .

CD-studie I og CD-studie II o induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i Tabell 14.

Tabell 14.
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(prosentandel av pasienter)

	CD-studie I: Infliximab-naive pasienter			CD-studie II: Infliximab-erfarne pasienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-verdiene er parvise sammenlikninger av forholdene for adalimumab *versus* placebo

*p < 0,001

**p < 0,01

Lignende resmisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 16. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist .

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56 .

Tabell 15.
Vedlikehold av klinisk remisjon og respons
(prosentandel av pasienter)

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Uke 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

*p < 0,001 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenlikninger av proporsjoner

**p < 0,02 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenlikninger av proporsjoner

^a Av dem som mottok kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter .

Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til Adalimumab 80/40 mg og Adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

Ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av flere doser Adalimumab ble vurdert hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier.

I studien UC-I ble 390 TNF-antagonistnaive pasienter randomisert til enten placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2, eller 80 mg Adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Etter uke 2 fikk pasientene i begge adalimumab-armene 40 mg annenhver uke. Klinisk remisjon (definert som Mayo score ≤ 2 uten subscore > 1) ble vurdert ved uke 8

I studien UC-II fikk 248 pasienter 160 mg adalimumab ved uke 0, 80 mg ved uke 2 og deretter 40 mg annenhver uke, og 246 pasienter fikk placebo. Kliniske resultater ble vurdert for induksjon av remisjon ved uke 8 og for vedlikehold av remisjon ved uke 52 .

Pasienter indusert med 160/80 mg adalimumab oppnådde klinisk remisjon versus placebo ved uke 8 i statistisk signifikant større prosentandeler i studie UC-I (henholdsvis 18 % vs. 9 %, $p=0,031$) og studie UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %, $p=0,019$). Blant pasienter som ble behandlet med Adalimumab i studien UC-II og som var i remisjon ved uke 8, var 21/41 (51%) også i remisjon ved uke 52.

Resultater fra hele populasjon i studie UC-II er vist i Tabell 16.

Tabell 16.
Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II
(prosentandel av pasienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow)
Uke 52	N = 246	N = 248
klinisk respons	18 %	30 %*
klinisk remisjon	9 %	17 %*
tilheling av slimhinner	15 %	25 %*
steroid-fri remisjon $\geq$ 90 dager	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Uke 8 og 52		
vedvarende respons	12 %	24 %**
vedvarende remisjon	4 %	8 %*
vedvarende tilheling av slimhinner	11 %	19 %*

Klinisk remisjon er Mayo-score < 2 med ingen subscore > 1 ;

Klinisk respons er reduksjon fra baseline i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % pluss en reduksjon i rektal blødning subscore [RMS] ≥ 1 eller en absolutt RBS på 0 eller 1 ;

* $p < 0,05$ for adalimumab vs. placebo parvis sammenlikning av proporsjoner

** $p < 0,001$ for adalimumab vs. placebo parvis sammenlikning av proporsjoner

^a Av de som mottok kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8 var 47% i respons, 29% i remisjon, 41% hadde sopprelatert tilheling og 20% var i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ved uke 52.

Omtrent 40 % av pasientene i studien UC-II hadde tidligere vært behandlet med TNF-antagonisten infliximab uten tilfredsstillende effekt. Effekten av adalimumab hos disse pasientene ble redusert sammenlignet med det hos anti-TNF-naive pasienter. Blant pasienter som hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling, ble remisjon ved uke 52 oppnådd av 3 % på placebo og 10 % på adalimumab .

Pasienter fra studiene UC-I og UC-II hadde muligheten til å gå over i en åpen langsiktig forlengelsesstudie (UC-III). Etter 3 års behandling med adalimumab, fortsatte 75 % (301/402) å være i klinisk remisjon per partiell Mayo score .

Forekomst av sykehusinnleggelser

I løpet av 52 uker i studiene UC-I og UC-II, ble det observert lavere forekomst av sykehusinnleggelser uansett årsak og UC-relaterte sykehusinnleggelser for behandlingsgruppen som fikk adalimumab sammenlignet med placebogruppen. Antall sykehusinnleggelser uansett årsak i adalimumabgruppen var 0,18 per pasientår vs. 0,26 per pasientår i placebogruppen og tilsvarende utfall for UC-relaterte sykehusinnleggelser var 0,12 per pasientår vs. 0,22 per pasientår .

Livskvalitet

Behandling med adalimumab, i studien UC-II, førte til forbedring i IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) score.

Uveitt

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av Adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediaær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller Adalimumab med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

Studie UV I undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (oral prednison i en dose på 10-60 mg/dag). Ved studiestart fikk alle pasientene en standard dose av prednison 60 mg/dag i 2 uker, etterfulgt av et obligatorisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 15.

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatoisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Primærendpunktet i begge studier var «tid til behandlingssvikt». Behandlingssvikt ble definert ut ifra resultatet av en sammensatt komponent basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer («anterior chamber», AC), grad av uklarerheter i glasslegemet («vitreous haze», VH) og beste korrigerte synsskarphet («best corrected visual acuity», BCVA).

Pasienter som fullførte UV I- og UV II-studiene ble inkludert i en ikke-kontrollert langtidsforlengelsesstudie med en opprinnelig planlagt varighet på 78 uker. Pasienter fikk fortsette med studiemedisin etter uke 78, inntil de fikk tilgang på Adalimumab.

Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med Adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 17). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av Adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt versus pasienter som fikk placebo (se Figur 1).

Tabell 17.
Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

Analyse behandling	N	Behandlingssvikt t N (%)	Mediantid til behandlingssvikt (måneder)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	p Verdi ^b
tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i studie UV I						
primæranalyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i studie UV II						
primæranalyse (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

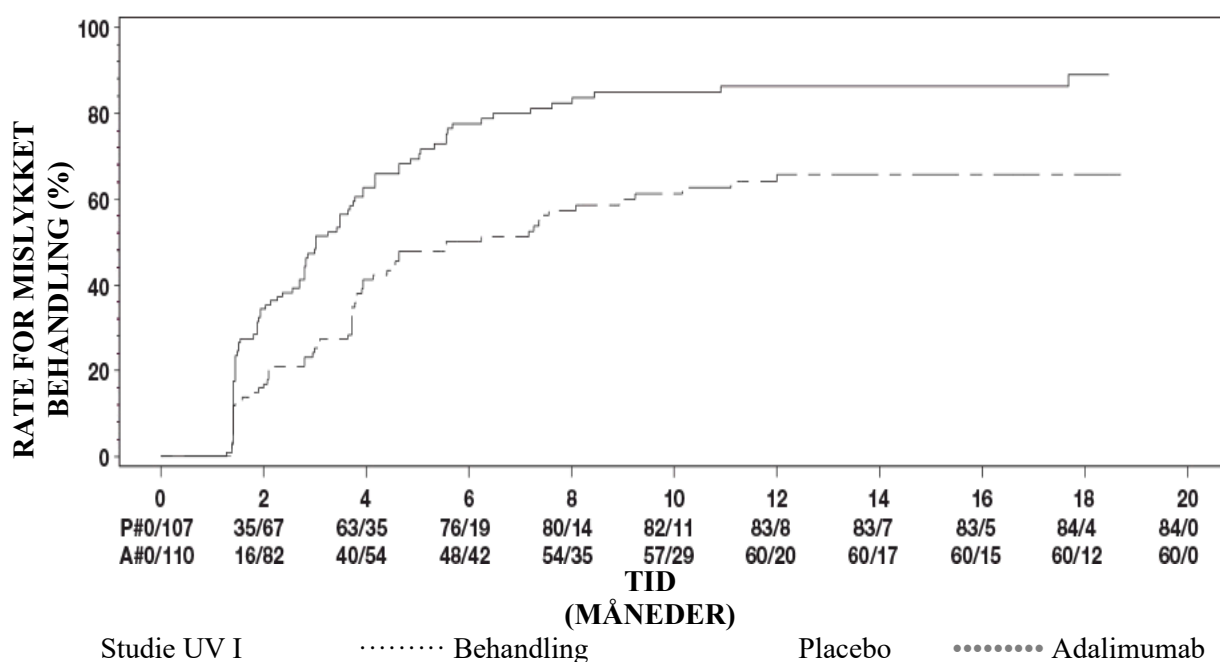
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller ved eller etter uke 2 (studie UV II) ble regnet som hendelse. Frafall som skyldtes andre årsaker enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

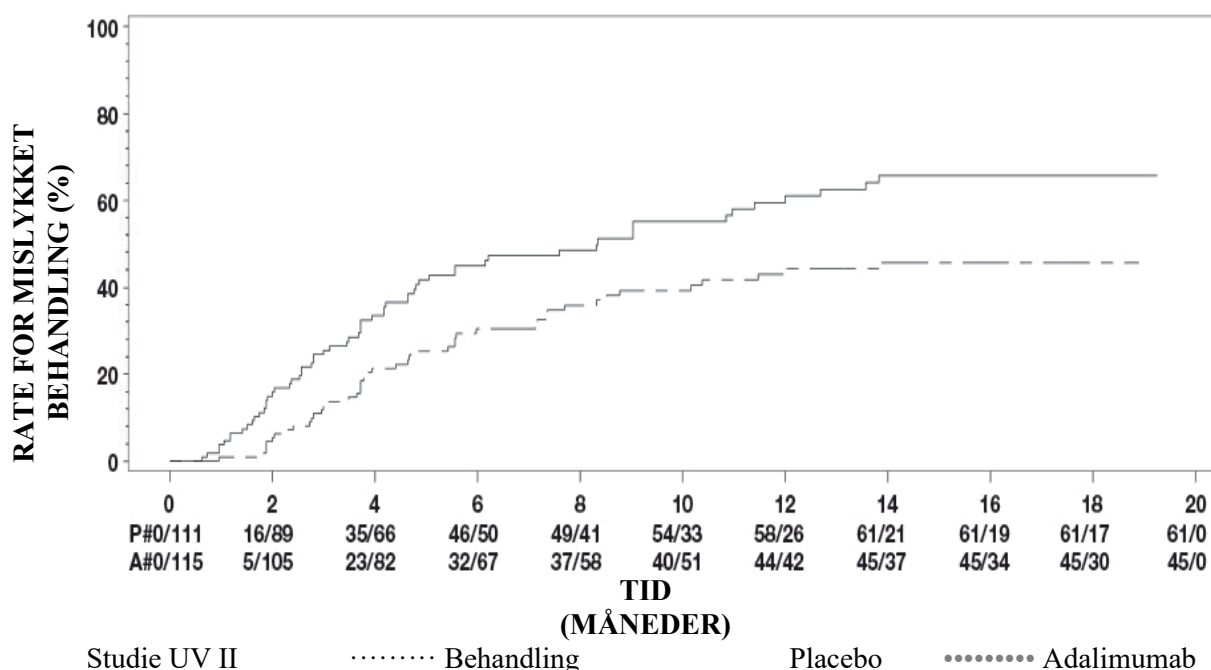
^a HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.

^b 2-sidet P-verdi fra log rank test.

^c NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasienter hadde en hendelse.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)





Merk: P# = Placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = Adalimumab (Antall hendelser/Antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab versus placebo observert for hver komponent av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av katarakteroperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenstående pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Etter uke 78 var data generelt konsistent med disse resultatene, men antall inkluderte pasienter gikk ned. Totalt blant pasientene som avsluttet studien, avsluttet 18 % på grunn av bivirkninger og 8 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør Adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør Adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan utvikles ved behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er forbundet med økt klaring og redusert effektivitet av adalimumab. Det er ingen tydelig korrelasjon mellom tilstedeværelse av anti-adalimumab antistoffer og forekomst av bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Hidrosadenitt hos ungdommer

Det finnes ingen kliniske forsøk med adalimumab hos ungdommer med HS. Effektivitet av adalimumab for behandling av ungdommer med HS er predikert basert på demonstrert effektivitet og eksponering-respons-forhold hos voksne HS-pasienter og sannsynligheten for at sykdomsforløpet, patofysiologien og medisineffektene er i stor grad tilsvarende til hos voksne ved samme eksponeringsnivåer. Sikkerhet i den anbefalte dosen av adalimumab hos ungdommer med HS er basert på kryssindikert sikkerhetsprofil i adalimumab hos både voksne og pediatriske pasienter ved lignende eller hyppigere doser (se del 5.2).

Pediatrisk Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell behandling (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliksimab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter ≥ 40 kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter < 40 kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i Tabell 18.

Tabell 18 Vedlikeholdsbehandling

Kroppsvekt	Lav dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg annenhver uke	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	20 mg annenhver uke	40 mg annenhver uke

Effektresultater

Studiens primær endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI score ≤ 10. .

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 19. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 20.

**Tabell 19.
Pediatrisk CD-studie
PCDAI klinisk remisjon og respons**

	Standard Dose 40/20 mg annenhver uke N = 93	Lav Dose 20/10 mg annenhver uke N = 95	P-verdi*
Uke 26			
Klinisk remisjon	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073

	Standard Dose 40/20 mg annenhver uke N = 93	Lav Dose 20/10 mg annenhver uke N = 95	P-verdi*
Uke 52			
Klinisk remisjon	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-verdi for standard dose <i>versus</i> sammenligning.			

Tabell 20.
Pediatrik CD-studie
Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Avbrutte kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Avbrytelse av immunmodulatorer²	N = 60	N = 57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremisjon³	N = 15	N = 21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-verdi for standard dose *versus* ss lav dose sammenligning.

² Immundempende behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

³ definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper .

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III) .

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik CD studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI .

Pediatrik ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 93 pediatriske pasienter fra 5 til 17 år med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12 med endoskopi subscore på 2 til 3 poeng, bekreftet etter sentral vurdering av endoskopien) som hadde en utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor konvensjonell behandling. Omtrent 16 % av pasientene i studien hadde mislyktes tidligere anti-TNF behandling. Pasienter som fikk kortikosteroider ved studiestart kunne gradvis redusere kortikosteroidbehandlingen etter uke 4.

Under studiens induksjonsperiode ble 77 pasienter randomisert 3:2 til dobbeltblindet behandling med adalimumab med induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2, eller en induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2. Begge grupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i

uke 4 og uke 6. Etter en endring i studiedesign fikk de resterende 16 pasientene som deltok i induksjonsperioden åpen behandling med adalimumab med induksjonsdose 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2.

Ved uke 8 ble 62 pasienter som viste klinisk respons iht. Partiell Mayo Score (PMS: definert som en reduksjon i PMS ≥ 2 poeng og ≥ 30 % fra baseline) randomisert likt til dobbeltblindet vedlikeholdsbehandling med adalimumab med en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke eller en vedlikeholdsdose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke. Før en endring i studiedesign ble ytterligere 12 pasienter, som viste klinisk respons iht. PMS, randomisert til å få placebo, men ble ikke inkludert i den bekreftende effektanalysen.

Sykdomsoppblussing ble definert som en økning i PMS på minst 3 poeng (for pasienter med PMS på 0 til 2 ved uke 8), minst 2 poeng (for pasienter med PMS på 3 til 4 ved uke 8) eller minst 1 poeng (for pasienter med PMS på 5 til 6 ved uke 8).

Pasienter som oppfylte kriteriene for sykdomsoppbluss ved eller etter uke 12 ble randomisert til å få en gjentatt induksjonsdose på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) eller en dose på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) og fortsatte deretter med deres respektive vedlikeholdsdose.

Effekteresultater

De ko-primære endepunktene i studien var klinisk remisjon iht. PMS (definert som PMS ≤ 2 og ingen individuell subscore > 1) ved uke 8, og klinisk remisjon iht. FMS (Full Mayo Score) (definert som en Mayo score ≤ 2 og ingen individuell subscore > 1) ved uke 52 hos pasienter som oppnådde klinisk respons iht. PMS ved uke 8.

Kliniske remisjonsrater iht. PMS ved uke 8 for pasienter i hver av de dobbeltblindede adalimumab-induksjonsgruppene er vist i tabell 21.

Tabell 21: Klinisk remisjon iht. PMS ved uke 8

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N = 47
Klinisk remisjon	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^c Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6 Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktet		

Hos pasienter som fikk adalimumab dobbeltblindede maksimale vedlikeholdsdoser på 40 mg annenhver uke (0,6 mg/kg) og 40 mg hver uke (0,6 mg/kg) ble klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk respons iht. FMS (definert som en reduksjon i Mayo score ≥ 3 poeng og ≥ 30 % fra baseline) hos pasienter med respons ved uke 8, slimhinnetilheling iht. FMS (definert som en Mayo-endoskopiskore ≤ 1) hos pasienter med respons ved uke 8, klinisk remisjon iht. FMS hos pasienter i remisjon ved uke 8, og andelen pasienter i kortikosteroidfri remisjon iht. FMS hos pasienter med respons ved uke 8 vurdert ved uke 52 (tabell 22).

Tabell 22: Effektresultater ved uke 52

	Adalimumab^a Maksimalt 40 mg annenhver uke N = 31	Adalimumab^b Maksimalt 40 mg hver uke N = 31
Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-respondere	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos uke 8 PMS-respondere	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slimhinnetilheling hos uke 8 PMS-respondere	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remisjon hos uke 8 PMS-pasienter i remisjon	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remisjon hos uke 8 PMS-respondere ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke ^c Hos pasienter som samtidig fikk kortikosteroider ved baseline Merknad: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52		

Andre effektendepunkter inkluderte klinisk respons iht. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (definert som en reduksjon i PUCAI $\geq$ 20 poeng fra baseline) og klinisk remisjon iht. PUCAI (definert som PUCAI $<$ 10) ved uke 8 og uke 52 (tabell 23).

Tabell 23: Endepunktresultater iht. PUCAI

	Uke 8	
	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uke 0/placebo ved uke 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimalt 160 mg ved uke 0 og uke 1 N = 47
Klinisk remisjon iht. PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk respons iht. PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uke 52	
	Adalimumab^d Maksimalt 40 mg annenhver uke N = 31	Adalimumab^e Maksimalt 40 mg hver uke N = 31
Klinisk remisjon iht. PUCAI hos uke 8 PMS-respondere	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk respons iht. PUCAI hos uke 8 PMS-respondere	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0, placebo i uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^c Inkluderer ikke åpen induksjonsdose med adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uke 0 og uke 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uke 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke Merknad 1: Begge induksjonsgrupper fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) i uke 4 og uke 6 Merknad 2: Pasienter med manglende verdier ved uke 8 ble ansett som ikke å ha oppnådd endepunktene		

Merknad 3: Pasienter med manglende verdier ved uke 52 eller som ble randomisert til å få gjentatt induksjons- eller vedlikeholdsbehandling ble ansett som ikke-responderende for endepunktene ved uke 52

Av de adalimumabbehandlede pasientene som fikk gjentatt induksjonsbehandling i vedlikeholdsperioden oppnådde 2/6 (33 %) klinisk respons iht. FMS ved uke 52.

Livskvalitet

Kliniske forbedringer av betydning fra baseline ble observert i score fra IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for omsorgsperson, for gruppene behandlet med adalimumab.

Kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i veksthastighet ble observert i gruppene behandlet med adalimumab, og kliniske forbedringer (økninger) av betydning fra baseline i Body Mass Index ble observert hos pasienter som fikk høy vedlikeholdsdose på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uke.

Pediatrisk uveitt

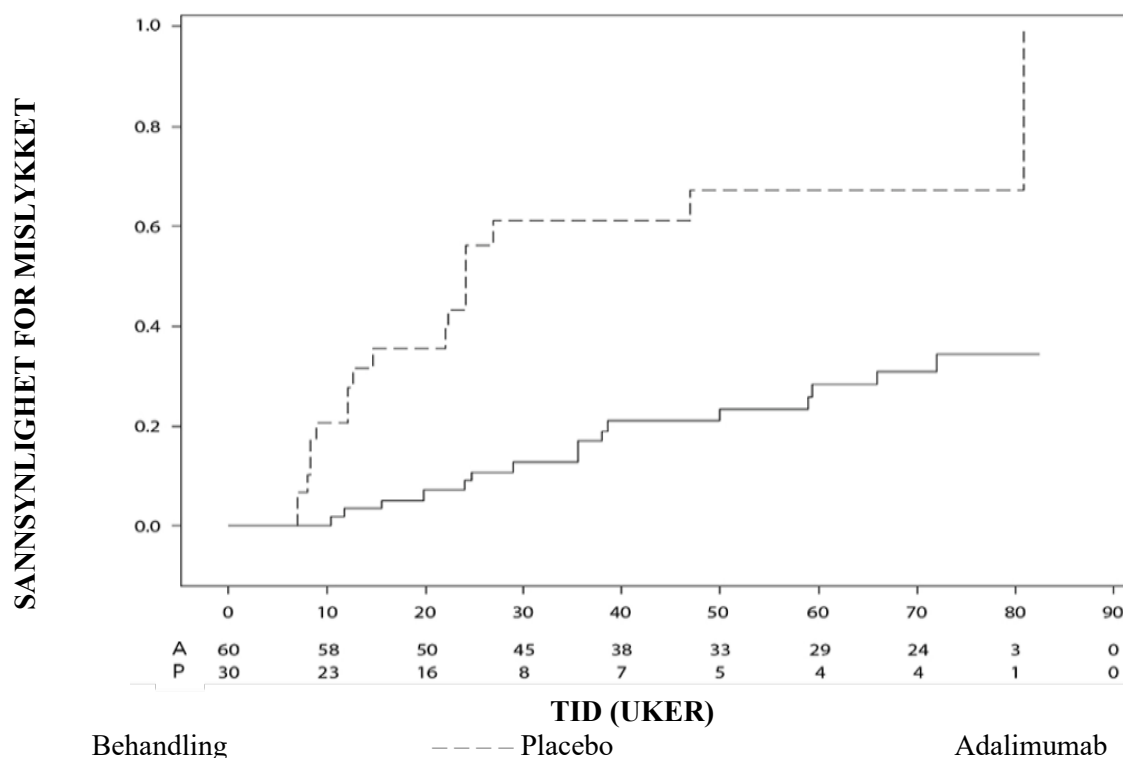
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis ≥ 30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

Klinisk respons

Adalimumab forsinket betydelig tid til mislykket behandling sammenliknet med placebo (se Figur 2, $P < 0,0001$ fra logranktest). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt



Merk: P = Placebo (antall med risiko); A = Adalimumab (antall med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet (V_{ss}) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige halveringstiden ved terminalfase var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonen i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state 5 mikrog/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos voksne pasienter med hidrosadenitt gir en dose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til og med uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering, basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner

ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Anbefalt dosering hos ungdom med HS er 40 mg annenhver uke. Siden eksponeringen av adalimumab kan påvirkes av kroppsstørrelse, kan ungdom med høyere kroppsvekt og utilstrekkelig respons ha fordel av å bli behandlet med anbefalt dosering for voksne på 40 mg hver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5 mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved uke 4 var $15,7 \pm 6,6$ mikrog/ml for pasienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ mikrog/ml for pasienter < 40 kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $15,3 \pm 11,4$ mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og $6,7 \pm 3,5$ mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

Hos pasienter med ulcerøs kolitt var bunnnivået for serumkonsentrasjon av adalimumab i induksjonsperioden ca. 12 mikrog/ml med induksjonsdose 160 mg adalimumab ved uke 0, etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 8 mikrog/ml ble observert hos pasienter med ulcerøs kolitt som fikk vedlikeholdsdose 40 mg adalimumab annenhver uke.

Etter subkutan administrasjon av en dose basert på kroppsvekten på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) annenhver uke til pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state $5,01 \pm 3,28$ mikrog/ml ved uke 52. For pasienter som fikk 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uke var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state $15,7 \pm 5,60$ mikrog/ml ved uke 52.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8-10 mikrog/ml.

Adalimumab-eksponeringer hos pasienter med pediatrisk uveitt ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatriske pasienter (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrisk Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn < 6 år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatriske pasienter ≥ 40 kg med CD og UC).

Eksposering-respons-forhold i pediatrik populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA og ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrog/ml (95 % KI: 1-6 mikrog/ml).

Eksposering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk plakkpsoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, respektivt).

Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksitet.

En studie på embryoføtal utviklingstoksitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

6. FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Hjelpstoffer

Eddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Glysin
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

En enkelt Yuflyma ferdigfylt sprøyte eller penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C i en periode på opptil 31 dager. Den forhåndsfylte sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys og kastes hvis ikke den har blitt brukt innen 31-dagersperioden.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Oppløsning til injeksjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 1 ferdigfylt sprøyte (0,8 ml steril oppløsning) med 2 injeksjonstørk.

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

Sprøyten er laget av type I glass med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse (0,8 ml steril oppløsning) med 2 injeksjonstørk.

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Løsning for injeksjon i forhåndsfylt penn for pasientbruk som inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten på inni pennen er laget av type 1 glass med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 1 ferdigfylt penn (0,8 ml steril oppløsning), med 2 injeksjonstørk.
- 3 ferdigfylte penner (0,8 ml steril oppløsning), med 4 injeksjonstørk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,2 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar til lett blakket, fargeløs til lys brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Yuflyma i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Yuflyma kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat, eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig (for effekt ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke studert hos pasienter under 2 år.

Entesittrelatert artritt

Yuflyma er indisert til behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er intolerante overfor konvensjonell behandling (se pkt. 5.1).

Pediatrik plakkpsoriasis

Yuflyma er indisert til behandling av alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom over 4 år, som har respondert utilstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling.

Pediatrisk Crohns sykdom

Yuflyma er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (over 6 år), som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling inkludert primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Pediatrisk uveitt

Yuflyma er indisert til behandling av pediatrisk kronisk ikke-infeksiøs fremre uveitt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Yuflyma bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Yuflyma er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Yuflyma (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Yuflyma bør gis et pasientkort med sikkerhetsinformasjon.

Etter opplæring i injeksjonsteknikk kan pasientene selv injisere Yuflyma dersom legen mener det er forsvarlig, og med den nødvendige medisinske oppfølging.

Under behandling med Yuflyma bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert.

Dosering

Pediatrisk populasjon

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

Anbefalt dose av Yuflyma til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er basert på kroppsvekt (tabell 1). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 1. Yuflyma-dosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Kroppsvekt	Doseregime
10 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Tilgjengelig data antyder at klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos pasienter under 2 år ved denne indikasjonen.

Yuflyma kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Entesittrelatert artritt

Anbefalt dose av Yuflyma til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 2. Yuflyma-dosering for pasienter med entesittrelatert artritt

Kroppsvekt	Doseregime
15 kg til < 30 kg	20 mg annenhver uke
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke

Adalimumab er ikke undersøkt hos pasienter under 6 år med entesittrelatert artritt.

Yuflyma kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Den anbefalte Yuflyma doseringen for pasienter fra 4 til 17 år med plakkpsoriasis er basert på kroppsvekt (tabell 3). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 3. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

Kroppsvekt	Doseregime
15 kg til < 30 kg	Startdose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen
≥ 30 kg	Startdose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg gitt annenhver uke fra én uke etter startdosen

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye.

Hvis re-behandling er indisert, bør doseringsanbefalinger overfor følges.

Sikkerhet ved bruk av adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis er undersøkt i gjennomsnittlig 13 måneder.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 4 år ved denne indikasjonen.

Yuflyma kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk Crohns sykdom

Anbefalt dose av Yuflyma for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 4. Adalimumab-dosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose med oppstart i uke 4
< 40 kg	40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2	20 mg annenhver uke

≥ 40 kg	• 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 Dersom det er behov for raskere respons på behandlingen og med viten om at bivirkningsrisiko kan være høyere ved bruk av høyere startdose, kan følgende dosering benyttes: • 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2	40 mg annenhver uke
---------	--	---------------------

Pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av en økning i dosering:

- < 40 kg: 20 mg hver uke
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke

Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye.

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Yuflyma kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk uveitt

Anbefalt dose av Yuflyma for pediatriske pasienter med uveitt over 2 år er basert på kroppsvekt (tabell 5). Yuflyma administreres som subkutan injeksjon.

Det foreligger ikke erfaring med behandling av pediatrisk uveitt med adalimumab uten samtidig behandling med metotreksat.

Tabell 5. Yuflyma-dosering for pediatriske pasienter med uveitt

Kroppsvekt	Doseregime
< 30 kg	20 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat
≥ 30 kg	40 mg annenhver uke i kombinasjon med metotreksat

Når behandling med Yuflyma startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg kan administreres en uke før vedlikeholdsbehandling starter. Det foreligger ingen kliniske data vedrørende bruk av en induksjonsdose av adalimumab hos barn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant å bruke adalimumab hos barn under 2 år ved denne indikasjonen.

Det anbefales at nytte og risiko ved fortsettelse av langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Yuflyma kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Yuflyma er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefaling kan gis.

Administrasjonsmåte

Yuflyma administreres som subkutan injeksjon. Fullstendig bruksanvisning for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

Yuflyma er tilgjengelig i andre styrker og formuleringer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navnet og batchnummeret for det administrerte legemidlet registreres tydelig.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner - deriblant tuberkulose - før, under og etter behandling med Yuflyma. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Yuflyma bør ikke startes opp hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko ved behandling med Yuflyma avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Yuflyma bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Yuflyma seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet når det vurderes å bruke Yuflyma hos pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkludert samtidig bruk av immunsuppressive legemidler.

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner som listeriose, legionellose og pneumocystose, er rapportert hos pasienter som behandles med adalimumab.

Andre alvorlige infeksjoner inklusive pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert.

Tuberkulose

Det er rapportert tilfeller av tuberkulose, inkludert reaktivering og nyoppstått tuberkulose, hos pasienter som behandles med adalimumab. Rapporter inkluderte tilfeller av pulmonær og ekstrapulmonær (dvs. disseminert) tuberkulose.

Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv ('latent') tuberkuløs infeksjon før behandling med Yuflyma startes opp. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientenes tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrøntgen) bør gjennomføres hos alle pasienter (nasjonale anbefalinger kan brukes). Det anbefales at disse testene og testresultatene registreres i pasientkortet. Forskrivende leger bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt.

Behandling med Yuflyma skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte-/risikoforhold vurderes nøye.

Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege som er ekspert på tuberkulose konsulteres.

Hvis latent tuberkulose er diagnostisert må passende anti-tuberkulose profylaksebehandling startes før behandling med Yuflyma begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Yuflyma hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes.

Tilfeller av reaktivert tuberkulose har forekommet hos pasienter behandlet med adalimumab til tross for tuberkulose profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab.

Pasienter bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn/symptomer som tyder på tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber, slapphet) under eller etter behandling med Yuflyma.

Andre opportunistiske infeksjoner

Opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene har ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger.

Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med Yuflyma avbrytes omgående. Diagnostisering og håndtering av empirisk behandling med antimykotika hos disse pasientene, bør skje i samråd med en lege som har erfaring med å behandle pasienter med invasive soppinfeksjoner.

Reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister inklusive adalimumab, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen-positiv). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Yuflyma-behandling. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B.

HBV-bærere som krever behandling med Yuflyma bør overvåkes nøye med hensyn på sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og flere måneder etter avsluttet behandling. Tilstrekkelig data om behandling av pasienter som er HBV-bærere med antiviralterapi for å forebygge HBV-reaktivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Yuflyma bør

seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reakivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes.

Nevrologiske hendelser

TNF-antagonister, også adalimumab, er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkludert multipel sklerose og optikusneuritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkludert Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet når Yuflyma vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Det er en kjent sammenheng mellom intermediær uveitt og demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Nevrologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksiøs intermediær uveitt før oppstart av behandling med Yuflyma og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for pre-eksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet.

Allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var sjelden i kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med adalimumab var mindre vanlige i kliniske studier. Rapporter på alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaksi, har blitt mottatt etter administrasjon av adalimumab. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner eller annen alvorlig allergisk reaksjon, må administrasjonen av Yuflyma seponeres umiddelbart og nødvendig behandling initieres.

Immunsuppresjon

I en studie med 64 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab, ble det ikke funnet bevis for nedsettelse av forsinket hypersensitivitet, nedsettelse av immunglobulinnivåer eller forandring av telte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofile.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kontrollerte kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller med maligniteter inkludert lymfom hos pasienter behandlet med TNF-antagonister sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten var likevel lav. Etter markedsføring er tilfeller med leukemi hos pasienter som ble behandlet med en TNF-antagonist, rapportert. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom har økt risiko for lymfomer og leukemi. Dette kompliserer estimering av risiko. Med nåværende kunnskap kan det ikke utelukkes at pasienter som behandles med TNF-antagonister har en mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter.

Etter markedsføring har det blitt rapportert om maligniteter, noen fatale, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) som ble behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (start av behandling $\leq$ 18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. Andre tilfeller representerte forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er assosiert med immunsuppresjon. Risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som er behandlet med TNF-antagonister, kan ikke utelukkes.

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er sett etter markedsføring. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har en meget aggressiv sykdomsprogresjon og er vanligvis fatal. Noen av tilfellene med hepatosplenisk T-cellelymfom med adalimumab har skjedd hos unge voksne som samtidig ble behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin for inflammatorisk tarmsykdom. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og Yuflyma bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Yuflyma (se pkt. 4.8).

Det er ikke utført studier som inkluderer pasienter med tidligere malignitet eller hos pasienter som fortsetter med behandling av adalimumab etter utvikling av malignitet. Ekstra varsomhet bør derfor utvises når behandling med Yuflyma vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv behandling eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Yuflyma. Melanom og merkelcellekarsinom har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert adalimumab (se pkt. 4.8).

I en klinisk studie som undersøkte bruken av en annen TNF-antagonist, infliksimab, hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), ble flere maligniteter, mest i lungene eller hode og nakke, rapportert hos pasienter som fikk infliksimab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, og hos pasienter som pga. storryking har økt risiko for malignitet.

Basert på nåværende data er det ikke kjent om adalimumabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (for eksempel pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne vurderingen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger.

Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkludert aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Bivirkninger i form av hematologiske reaksjoner, inkludert klinisk signifikant cytopeni (f. eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapportert ved bruk av adalimumab. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med Yuflyma. Seponering av behandling med Yuflyma bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter.

Vaksinasjoner

Like antistoffresponser på standard 23-valent pneumokokkvaksinasjon og influensatrivalent-virusvaksinasjon ble observert i en studie med 226 voksne pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med adalimumab eller placebo. Ingen data om sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får adalimumab er tilgjengelig.

Det anbefales, hvis mulig, at pediatrike pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling med Yuflyma startes.

Pasienter som behandles med Yuflyma kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab *intrauterint* anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Kongestiv hjertesvikt

I en klinisk studie med en annen TNF-antagonist er det observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet på grunn av kongestiv hjertesvikt. Tilfeller med forverret kongestiv hjertesvikt er også rapportert hos pasienter som fikk adalimumab. Det bør utvises varsomhet ved bruk av Yuflyma hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Yuflyma er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Yuflyma skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Yuflyma kan forårsake dannelse av autoimmune antistoffer. Effekten av langtidsbehandling med adalimumab med hensyn til utvikling av autoimmune sykdommer er ukjent. Dersom en pasient etter behandling med Yuflyma utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Yuflyma stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

Alvorlige infeksjoner ble observert i kliniske studier med samtidig bruk av anakinra og en annen TNF-antagonist, etanercept, uten å gi tillegg av klinisk effekt sammenlignet med etanercept alene. På grunn av egenskapene til de bivirkningene som er sett med kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan kombinasjonen med anakinra og andre TNF-antagonister også resultere i lignende toksisitet. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se del 4.5).

Samtidig bruk av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner (se pkt. 4.5).

Kirurgi

Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet ved kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Den lange halveringstiden for adalimumab bør tas med i vurderingen når det planlegges kirurgiske inngrep. En pasient som må opereres under behandling med Yuflyma skal følges nøye opp med tanke på infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Det er begrenset erfaring med hensyn til sikkerhet hos pasienter som får artroplastikk mens de behandles med adalimumab.

Tynntarmobstruksjon

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere forekomst av fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Tilgjengelig data antyder at adalimumab ikke forverrer eller forårsaker strikturer.

Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter over 65 år (3,7 %) som ble behandlet med adalimumab var høyere enn hos pasienter under 65 år (1,5 %). Noen av disse hadde dødelig utgang. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner når eldre pasienter behandles.

Pediatrisk populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Sodiuminnhold

Dette medisinske produktet inneholder mindre enn 1 mmol sodium (23 mg) per 0,2 ml dose, det vil si så godt som 'sodiumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Adalimumab har vært undersøkt hos pasienter med revmatoid artritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og psoriasisartritt som får adalimumab som monoterapi og hos de som samtidig får metotreksat. Antistoffdannelsen var lavere når adalimumab ble gitt sammen med metotreksat sammenlignet med bruk som monoterapi. Administrasjon av adalimumab uten metotreksat ga økt dannelse av antistoffer, økt clearance og redusert effekt av adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombinasjonen av adalimumab og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

Kombinasjonen av adalimumab og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 «Samtidig bruk av biologiske DMARDs eller TNF-antagonister»).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør vurdere å benytte sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette å bruke det i minst fem måneder etter siste Yuflyma-behandling.

Graviditet

Et stort antall (omtrent 2 100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1 500 eksponert i første trimester, indikerer ikke en økning i forekomsten av misdannelser hos nyfødte.

I en prospektiv kohort registerstudie, ble det inkludert 257 kvinner med revmatoid artritt (RA) eller Crohns sykdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum første trimester og 120 kvinner med RA eller CD som ikke var behandlet med adalimumab. Det primære endepunktet var prevalensen av alvorlig fødselsdefekt. Forekomsten av graviditeter med minst en levende nyfødt med alvorlig fødselsdefekt var 6/69 (8,7 %) hos kvinner med RA behandlet med adalimumab og 5/74 (6,8 %) hos ubehandlede kvinner med RA (ikke-justert OR 1,31, 95 % KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos kvinner med CD behandlet med adalimumab og 3/32 (9,4 %) hos ubehandlede kvinner med CD (ikke-justert OR 1,14, 95 % KI 0,31-4,16). Den justerte OR (tatt hensyn til forskjeller ved baseline) var 1,10 (95 % KI 0,45-2,73) ved kombinasjon av RA og CD. Det var ingen distinkte forskjeller mellom adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinner for de sekundære endepunktene spontanabort, mindre fødselsdefekter, prematur fødsel, størrelse ved fødsel, og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner, og ingen ondartethet eller dødfødsler ble rapportert. Tolkningen av data kan være påvirket av metodebegrensninger i studien, inkludert begrenset utvalgsstørrelse og ikke-randomisert design.

I en toksisitetstudie av fosterutvikling hos aper var det ingen indikasjon på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenisitet. Prekliniske data vedrørende postnatal toksisitet på grunn av adalimumab er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3).

På grunn av hemming av TNF α kan adalimumab som gis i løpet av graviditeten påvirke den normale immunresponsen hos nyfødte. Adalimumab skal kun brukes under graviditet dersom det er helt nødvendig.

Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrasjon av levende vaksiner (f.eks. BCG vaksine) på spedbarn eksponert for adalimumab *intrauterint* anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten.

Amming

Begrenset informasjon fra publisert litteratur indikerer at adalimumab skilles ut i morsmelk ved svært lave konsentrasjoner med tilstedeværelse av adalimumab i morsmelk ved konsentrasjoner på 0,1 % til 1 % av serumnivåene hos mor. Immunoglobulin G proteiner gitt oralt gjennomgår proteolyse i tarmen og har dårlig biotilgjengelighet. Det forventes ingen effekter på den nyfødte/spedbarn som ammes. Yuflyma kan derfor benyttes ved amming.

Fertilitet

Prekliniske data vedrørende påvirkning på fertilitet av adalimumab er ikke tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrasjon av Yuflyma (se pkt. 4.8.).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Adalimumab er undersøkt hos 9506 pasienter i pivotale kontrollerte og åpne studier i opptil 60 måneder eller mer. Disse studiene inkluderte pasienter med nydiagnostisert og langvarig revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt) og pasienter med aksial spondylartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt), psoriasisartritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, psoriasis, hidrosadenitt og uveitt. De pivotale kontrollerte studiene som inkluderer 6089 pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3801 pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll i løpet av kontrollperioden.

Andelen pasienter som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger under den dobbeltblinde, kontrollerte delen av pivotale studier, var 5,9 % for pasienter som fikk adalimumab og 5,4 % for pasienter i kontrollgrupper.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerter eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur.

Alvorlige bivirkninger er rapportert for adalimumab. TNF-antagonister som adalimumab påvirker immunsystemet og bruk av dem kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende infeksjoner (inklusive sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reakivering og forskjellige maligniteter (inklusive leukemi, lymfom og HSTCL) er også rapportert ved bruk av adalimumab.

Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er også rapportert. Disse inkluderer sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnson syndrom.

Pediatrisk populasjon

Generelt hadde bivirkninger hos barn samme frekvens og type som hos voksne pasienter.

Bivirkningstabell

Følgende liste av bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og er vist i organklasser og forekomst i tabell 6 nedenfor: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); uvanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$); og ukjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Den høyeste frekvens som er sett blant de forskjellige indikasjonene er inkludert. Dersom det finnes ytterligere informasjon et annet sted i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organklasser og kolonnen.

Tabell 6 Bivirkninger

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer*	Svært vanlige	Luftveisinfeksjon (inkludert nedre og øvre luftveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni)
	Vanlige	Systemiske infeksjoner (inkludert sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkludert viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkludert herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplamose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)*	Vanlige	Hudkreft unntatt melanom (inkludert basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), godartet svulst
	Mindre vanlige	Lymfom**, solid organneoplasme (inkludert brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldbruskkjertel), melanom**
	Sjeldne	Leukemi ¹⁾
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom ¹⁾ , Merkelcellekarsinom (neuroendokrin karsinom av huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer*	Svært vanlige	Leukopeni (inkludert nøytropeni og agranulocytose), anemi
	Vanlige	Leukocytose, trombocytopeni
	Mindre vanlige	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjeldne	Pancytopeni

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitet, allergier (inkludert sesongbetenget allergi)
	Mindre vanlige	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitt
	Sjeldne	Anafylaksi ¹⁾
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Lipidøkning
	Vanlige	Hypokalemi forhøyet urinsyre, unormalt sodiumnivå i blodet, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multipel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synstap, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, tinnitus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematom
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, hydrothorax ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Magesmerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
Sykdommer i lever og galleveier*	Svært vanlige	Stigning i leverenzymmer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod
	Sjeldne	Hepatitt reaktivering av Hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett (inkludert eksfoliativt utslett)
	Vanlige	Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkludert palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmerker (inkludert purpura), dermatitt (inkludert eksem), onykoklase, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitt ¹⁾ , lichenoid hudreaksjon ¹⁾
	Ikke kjent	Forverring av dermatomyositt symptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler og bindevev	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Nedsatt nyrefunksjon, hematuri
	Mindre vanlige	Nokturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Erektile dysfunksjoner
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Svært vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem på injeksjonsstedet)
	Vanlige	Brystmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbeltkjedet DNA antistoff), forhøyet laktatdehydrogenase i blod

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilhelning

* ytterligere informasjon finnes i pkt. 4.3, 4.4. og 4.8

** inkludert åpne forlengelsesstudier

¹⁾ inkluderer data fra spontanrapportering

²⁾ I løpet av en behandlingsperiode på 4-6 uker lå den gjennomsnittlige vektendringen fra utgangspunktet på mellom 0,3 kg og 1,0 kg for adalimumab sammenlignet med mellom -0,4 kg og 0,4 kg for placebo ved indikasjoner til voksne. En vektøkning på 5-6 kg er også observert i langtids utvidelsesstudier med gjennomsnittlig eksponeringstid på omtrent 1-2 år uten kontrollgruppe, spesielt hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Mekanismen bak denne effekten er uklar, men kan ha sammenheng med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

Uveitt

Sikkerhetsprofilen for pasienter med uveitt behandlet med adalimumab annenhver uke er i overensstemmelse med den kjente sikkerhetsprofilen til adalimumab.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn fikk 12,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hevelse), sammenlignet med 7,2 % av pasientene som fikk placebo eller aktiv kontroll. Det var oftest ikke nødvendig å seponere legemidlet på grunn av reaksjonen på injeksjonsstedet.

Infeksjoner

I de pivotale kontrollerte studiene hos voksne og barn var infeksjonsfrekvensen 1,51 per pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 per pasientår for pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll. Infeksjonene var primært nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjoner og sinusitt. De fleste pasientene fortsatte behandling med adalimumab etter at infeksjonen var over.

Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,04 per pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 per pasientår blant pasienter som fikk placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerte og åpne studier hos voksne og pediatriske studier med adalimumab er det rapportert alvorlige infeksjoner (inkludert fatale reaksjoner, hvilket forekom sjeldent); tuberkulose (inkludert miliær og ekstrapulmonær lokalisasjon) og invasive opportunistiske infeksjoner (f. eks. disseminert eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, koksidioidomykose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tilfellene av tuberkulose oppsto i løpet av de første åtte månedene etter behandlingsstart og kan reflektere gjenoppblussing av latent sykdom.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Ingen maligniteter ble sett hos 249 pediatriske pasienter med en eksponering på 655,6 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt). I tillegg ble ingen maligniteter sett hos 192 pediatriske pasienter med en eksponering på 498,1 pasientår under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom. Ingen maligniteter ble sett hos 77 pediatriske pasienter med en eksponering på 80,0 pasientår, under kliniske studier med adalimumab hos pediatriske pasienter

med kronisk plakksoriasis. Det ble ikke observert maligniteter hos 60 pediatriske pasienter med en eksponering på 58,4 pasientår under en adalimumab-studie hos pediatriske pasienter med uveitt.

Under de kontrollerte delene av pivotale kliniske studier med adalimumab hos voksne, som varte i minimum 12 uker hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt, psoriasis, hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og uveitt, var forekomsten (95 % konfidensintervall) av de observerte maligniteter, andre enn lymfomer og ikke-melanom hudkreft, 6,8 (4,4, 10,5) per 1000 pasientår blant 5291 pasienter behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (behandlingenes gjennomsnittsvarighet var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasientene i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkrefttypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Forekomsten (95 % konfidensintervall) for lymfomer var 0,7 (0,2, 2,7) per 1000 pasientår blant pasienter som ble behandlet med adalimumab og 0,6 (0,1, 4,5) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen.

Når man kombinerer de kontrollerte delene til disse studiene og pågående og avsluttede åpne studier, med en gjennomsnittsvarighet på ca. 3,3 år, inkludert 6427 pasienter og mer enn 26 439 pasientår, er den observerte forekomsten av maligniteter, foruten lymfomer og ikke-melanom hudkreft, ca. 8,5 per 1000 pasientår. Den observerte forekomsten for ikke-melanom hudkreft er på ca. 9,6 per 1000 pasientår, og den observerte forekomsten for lymfomer er ca. 1,3 per 1000 pasientår.

I perioden etter markedsføring fra januar 2003 til desember 2010, hovedsakelig hos pasienter med revmatoid artritt, er den observerte forekomsten for maligniteter ca. 2,7 per 1000 pasientår. De observerte forekomstene for ikke-melanom hudkreft og lymfomer er henholdsvis ca. 0,2 og 0,3 per 1000 pasientår (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Serumprøver fra pasienter ble analysert for autoantistoffer på flere tidspunkter i studiene I–V av revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier ved baseline for antinukleære antistoff i disse studiene ble 11,9 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 8,1 % av pasientene i kontrollgruppene angitt å ha positive verdier ved uke 24. To pasienter av de 3441 som ble behandlet med adalimumab i alle studiene av revmatoid artritt og psoriasisartritt utviklet kliniske tegn på nyutviklet lupuslignende syndrom. Pasientene ble bedre etter at behandlingen ble avbrutt. Ingen pasienter utviklet lupusnefritt eller symptomer i sentralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galleveier

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med revmatoid artritt og psoriasisartritt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 104 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,6 % av pasientene i kontrollgruppen.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år og entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 6,1 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,3 % av pasientene i kontrollgruppen. De fleste stigninger i ALAT oppstod ved samtidig bruk av metotreksat. Det var ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN i fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt i alderen 2 til < 4 år.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med en varighet på kontrollperioden varierende fra 4 til 52 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 0,9 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 0,9 % av pasientene i kontrollgruppen.

I fase 3 studien med adalimumab hos pasienter med pediatrik Crohns sykdom som vurderte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsbehandling opptil 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av de fikk samtidig immundempende behandling ved baseline.

I kontrollerte fase 3 studier med adalimumab hos pasienter med plakkpsoriasis med en kontrollperiode varierende fra 12 til 24 uker, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN ble sett i fase 3 studier med adalimumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis.

I kontrollerte studier med adalimumab (startdoser på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker med median eksponering på 166,5 dager og 105,0 dager hos pasientene henholdsvis behandlet med adalimumab og pasientene i kontrollgruppen, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,4 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfeller var stigningene forbigående ved fortsatt behandling. Imidlertid har det også etter markedsføring vært rapportert leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, for eksempel hepatitt inkludert autoimmun hepatitt hos pasienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

I studier med Crohns sykdom hos voksne var forekomsten av maligne og alvorlige infeksjonsrelaterte bivirkninger høyere ved kombinasjon av adalimumab og azatioprin/6-merkaptopurin, sammenlignet med adalimumab alene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet under kliniske utprøvinger. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg som er ca. 15 ganger større enn anbefalt dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere. ATC-kode: L04AB04

Yuflyma er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten.

Adalimumab modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC50 på 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamiske effekter

Etter behandling med adalimumaba, ble det hos pasienter med revmatoid artritt observert hurtig reduksjon i nivåene på akutfase-reaktantene (C-reaktivt protein (CRP) og senkningsreaksjonen (SR)) og serumcytokinene (IL-6) sammenlignet med verdier ved oppstart. Serumnivåene til matriks metalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3) som forårsaker vevsremodelleringen ansvarlig for bruskødeleggelse avtok også etter administrasjon av adalimumab. Pasienter behandlet med adalimumab opplevde vanligvis en bedring av disse hematologiske tegnene på kronisk inflammasjon.

En rask reduksjon i CRP-nivå ble også observert hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og hidrosadenitt etter behandling med adalimumab. Hos pasienter med Crohns sykdom ble en reduksjon i antall celler som uttrykker inflammasjonsmarkører i tykktarmen, inkludert en signifikant reduksjon i TNF α , observert. Endoskopiske studier i intestinal mukosa har vist slimhinnetilheling hos pasienter som ble behandlet med adalimumab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne med revmatoid artritt

Adalimumab ble vurdert hos mer enn 3000 pasienter i alle kliniske studier på revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblinde og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I vurderte 271 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel, hvor metotreksatdoser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved metotreksatintoleranse) i uken ikke hadde hatt tilstrekkelig effekt, og hvor metotreksatdosen ble holdt konstant på 10 til 25 mg i uken. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo ble gitt annenhver uke i 24 uker.

RA-studie II vurderte 544 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år, hvor behandlingen hadde mislyktes med minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab ble gitt subkutant annenhver uke med placebo i de mellomliggende ukene, eller hver uke i 26 uker; placebo ble gitt hver uke av samme varighet. Andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler var ikke tillatt.

RA-studie III vurderte 619 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt som var ≥ 18 år og som hadde en ineffektiv respons på metotreksat ved doser mellom 12,5 til 25 mg eller var intolerante overfor 10 mg metotreksat hver uke. I denne studien var det tre grupper. Den første fikk placebo-injeksjoner hver uke i 52 uker. Den andre fikk 20 mg adalimumab hver uke i 52 uker. Den tredje gruppen fikk 40 mg adalimumab annenhver uke med placebo-injeksjoner i de mellomliggende ukene. Etter avslutning av de første 52 uker ble 457 pasienter inkludert i en åpen oppfølgingsstudie hvor det ble gitt 40 mg adalimumab/MTX annenhver uke i inntil 10 år.

RA-studie IV utredet først og fremst sikkerhet hos 636 pasienter med moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt og som var ≥ 18 år. Pasientene hadde enten aldri brukt sykdomsmodifiserende, antirevmatiske midler eller de fortsatte med den revmatologiske behandling som allerede var innledet, forutsatt at behandlingen hadde vært stabil i minst 28 dager. Disse legemidlene inkluderer metotreksat, leflunomid, hydroksyklorokin, sulfasalazin og/eller gullsalter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 40 mg adalimumab eller placebo annenhver uke i 24 uker.

RA-studie V vurderte 799 voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv tidlig revmatoid artritt, som ikke hadde fått metotreksat tidligere (gjennomsnittlig sykdomsvarighet mindre enn 9 måneder). Denne studien vurderte effekten av kombinasjons behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke/metotreksat, adalimumab 40 mg annenhver uke i monoterapi og metotreksat monoterapi, på reduksjon av tegn og symptomer og grad av progresjon i leddskade ved revmatoid artritt i 104 uker. Etter avslutning av de første 104 ukene, ble 497 pasienter inkludert i en åpen forlengelsesfase hvor adalimumab 40 mg ble gitt annenhver uke i opptil 10 år.

Det primære endepunktet i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunktet i RA-studien IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studien V var prosentandelen av pasienter som oppnådde en ACR 50-respons ved uke 52. RA-studiene III og V hadde i tillegg et primært endepunkt ved uke 52 som gjaldt forsinkelse av sykdomsprogresjon (vurdert på grunnlag av røntgenundersøkelse). RAstudie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

ACR-respons

Prosentandelen av pasienter som ble behandlet med adalimumab og som oppnådde respons på ACR 20, 50 eller 70 i RA-studiene I, II og III var samsvarende. Resultatene for doseringen på 40 mg annenhver uke er oppsummert i Tabell 7.

Tabell 7.
ACR-responser i placebo-kontrollerte studier
(prosentandel av pasienter)

Respons	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie 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 måneder	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	Ikke tilgj.	4,5 %	23,2 %

^a RA-studie I ved 24 uker, RA-studie II ved 26 uker og RA-studie III ved 24 og 52 uker

^b 40 mg adalimumab administrert annenhver uke

^c MTX = metotreksat

** $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

I RA-studiene I-IV var det bedring etter 24 og 26 uker sammenlignet med placebo av alle individuelle komponenter for ACR-responskriteriene (antall ømme og hovne ledd, legens og pasientens vurdering av sykdomsaktivitet og smerte, uførhetsindeks (HAQ) og CRP-verdier (mg/dl)). I RA-studie III vedvarte disse forbedringene frem til uke 52.

I den åpne forlengelsen av RA-studie III, vedlikeholdt de fleste pasientene som var ACR respondere sin respons ved oppfølging i opptil 10 år. Av 207 pasienter som var randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke i 5 år. Blant disse hadde 86 pasienter (75,4 %) ACR 20-respons; 72 pasienter (63,2 %) hadde ACR 50-respons og 41 pasienter (36 %) hadde ACR 70-respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter med adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Blant disse hadde 64 pasienter (79,0 %) ACR 20-respons; 56 pasienter (69,1 %) hadde ACR 50-respons og 43 pasienter (53,1 %) hadde ACR 70-respons .

I RA-studie IV var ACR 20-respons hos pasienter s som fikk adalimumab samt standardomsorg statistisk signifikant bedre enn hos pasienter som fikk placebo samt standardomsorg ($p < 0,001$).

I RA-studiene I–IV oppnådde pasientene som ble behandlet med adalimumab statistisk signifikant ACR 20- og 50- respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert .

I RA-studien V med pasienter med tidlig revmatoid artritt og som ikke tidligere var behandlet med metotreksat, førte kombinasjonsbehandlingen med adalimumab og metotreksat til raskere og signifikant større ACR-responser enn metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, og responsene var opprettholdt ved uke 104 (se Tabell 8).

Tabell 8.
ACR-responser i RA-studie V
(prosentandel av pasienter)

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

^a p-verdien er fra den parvise sammenligningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen.

^b p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U testen

^c p-verdien er fra den parvise sammenligningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U testen

I den åpne ekstensjonen for RA-studie V var ACR-responsrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter med adalimumab 40 mg annenhver uke i 10 år. Av disse hadde 154 pasienter (90,6 %) ACR 20-responser; 127 pasienter (74,7 %) hadde ACR 50-responser og 102 pasienter (60,0 %) hadde ACR 70-responser.

Ved uke 52 oppnådde 42,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat klinisk remisjon (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % av

pasientene som fikk metotreksat monoterapi og 23,4 % av pasientene som fikk adalimumab monoterapi. Kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat var klinisk og statistisk bedre enn metotreksat ($p < 0,001$) og adalimumab monoterapi ($p < 0,001$), for å oppnå en lettere sykdomstilstand, for pasienter som nylig var diagnostisert med moderat til alvorlig revmatoid artritt. Responsen for de to monoterapiarmene var lik ($p = 0,447$). Av 342 pasienter opprinnelig randomisert til adalimumab monoterapi eller adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling, som ble inkludert i den åpne forlengelsesfasen, fullførte 171 pasienter 10 år med adalimumab-behandling. Blant disse ble 109 pasienter (63,7 %) rapportert til å være i remisjon etter 10 år .

Radiografisk respons

I RA-studie III, der pasienter behandlet med adalimumab hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnittlig 11 år, ble den strukturelle leddskaden vurdert radiografisk og uttrykt som endringer i den modifiserte Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, erosjonsscoren og leddspaltescoren. Adalimumab/metotreksat pasienter viste signifikant mindre radiografisk progresjon enn pasienter som kun fikk metotreksat ved 6 og 12 måneder (se Tabell 9).

I den åpne oppfølgingsstudien av RA-studie III opprettholdes reduksjonen i progresjonshastighet på strukturell skade hos en gruppe av pasienter i 8 og 10 år. 81 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 8 år. Blant disse viste 48 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere. 79 av 207 pasienter opprinnelig behandlet med 40 mg adalimumab annenhver uke ble radiografisk undersøkt etter 10 år. Blant disse viste 40 pasienter ingen progresjon på strukturell skade, definert ved forandring fra baseline i mTSS på 0,5 eller lavere.

Tabell 9.
Radiografisk gjennomsnittlig endring over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg annenhver uke	Placebo/ MTX- adalimumab/ MTX (95 % konfidens intervall ^b)	p-verdi*
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosjonsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % konfidensintervall for forskjellen i score mellom metotreksat og adalimumab.

^c Basert på rankanalyse

^d Joint Space Narrowing

I RA-studie V ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som en endring i modifisert Total Sharp Score (se tabell 10).

Tabell 10.
Radiografisk gjennomsnittlig endring ved uke 52 i RA-studie V

	MTX n=257 (95 % KI)	Adalimumab n = 274 (95 % KI)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % KI)	p-verdi ^a	p-verdi ^b	p-verdi ^c
Total 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
Erosjons score	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-verdien er fra den parvise sammenlikningen av metotreksat monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen.

^b p-verdien er fra den parvise sammenlikningen av adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling med Mann-Whitney U-testen

^c p-verdien er fra den parvise sammenlikningen av adalimumab monoterapi og metotreksat monoterapi med Mann-Whitney U-testen

Etter behandling i 52 uker og 104 uker var andelen pasienter uten progresjon (forandring i den modifiserte totale Sharp score $\leq 0,5$ siden oppstart) signifikant høyere med kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med metotreksat monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7 %, $p < 0,002$ og 44,5 %, $p < 0,001$).

I den åpne forlengelsesfasen av RA studie V, var gjennomsnittlig endring fra baseline ved år 10 i den modifiserte totale Sharp score 10,8, 9,2 og 3,9 hos pasienter henholdsvis opprinnelig randomisert til metotreksat monoterapi, adalimumab monoterapi og adalimumab/metotreksat kombinasjonsbehandling. De tilsvarende andeler pasienter uten radiografisk progresjon var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funksjon

Helserelatert livskvalitet og fysisk funksjon ble vurdert ved hjelp av uførhetsindeksen i spørreskjemaet for helseutredning (Health Assessment Questionnaire HAQ) i de fire opprinnelige, veldefinerte og kontrollerte studiene, som var et forhåndsspesifisert primærendepunkt ved uke 52 i RA-studie III. Alle doseringer/regimer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring i uførhetsindeksen til HAQ fra oppstart til 6. måned sammenlignet med placebo og i RA-studie III ble det samme observert ved uke 52. Resultater fra «Short Form Health Survey» (SF36) ved alle doseringer/regimer av adalimumab i alle de fire studiene støtter disse funnene, med statistisk signifikante poengverdier for «Physical Component Summary» (PCS), og dessuten statistisk signifikante poengverdier for smerte- og vitalitetsområdet ved 40 mg dosert annenhver uke. Statistisk signifikant reduksjon i tretthet (fatigue) målt med poengverdier for funksjonell vurdering av behandling av kronisk sykdom (Functional assessment of chronic illness therapy – FACIT) ble observert i alle tre studier hvor det ble vurdert (RA-studiene I, III, IV).

I RA-studie III, vedvarte forbedringene i fysisk funksjon gjennom 520 uker (120 måneder) med åpen behandling hos de fleste pasienter som oppnådde forbedring i fysisk funksjon og fortsatte behandlingen. Forbedring i livskvalitet ble målt opptil 156 uker (36 måneder) og forbedringen vedvarte gjennom denne perioden.

I RA-studie V viste forbedring i uførhetsindeksen til HAQ og den fysiske delen av SF 36, større forbedring ($p < 0,001$) for kombinasjonsbehandling med adalimumab/metotreksat i forhold til metotreksat monoterapi og adalimumab monoterapi ved uke 52, noe som ble vedlikeholdt gjennom uke 104. Blant de 250 pasientene som fullførte den åpne forlengelsesstudien, ble forbedringer i fysisk funksjon opprettholdt gjennom 10 år med behandling.

Voksne med plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblinde studier. I psoriasisstudiene I og II var 73 % av pasientene tidligere behandlet med systemisk behandling eller lysbehandling. Sikkerhet og effekt av adalimumab ble også undersøkt hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis med samtidig hånd og/eller fot psoriasis, som var kandidater for systemisk behandling i en randomisert, dobbeltblindet studie (Psoriasisstudie III).

Psoriasisstudie I (REVEAL) undersøkte 1212 pasienter innenfor tre behandlingsperioder. I periode A fikk pasientene placebo og adalimumab med en startdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke

én uke etter den første dosen. Etter 16 uker med behandling gikk pasienter som oppnådde minst en PASI-respons på 75 (PASI score forbedring minst 75 % i forhold til behandlingsstart), videre til periode B og fikk «open-label» 40 mg adalimumab annenhver uke. Pasienter som opprettholdt $\geq$ PASI 75-respons ved uke 33 og som var opprinnelig randomiserte til aktiv behandling i periode A, ble randomisert på nytt i periode C til å få 40 mg adalimumab annenhver uke eller placebo i ytterligere 19 uker. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 18,9 ved behandlingsstart, og Physician's Global Assessment (PGA) score var klassifisert fra «moderat» (53 % av de inkluderte pasientene) til «alvorlig» (41 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Psoriasisstudie II (CHAMPION) sammenlignet effekt og sikkerhet av adalimumab versus metotreksat og placebo hos 271 pasienter. Pasientene fikk enten placebo, en startdose på 7,5 mg metotreksat og deretter opptrapping av dosen frem til uke 12 med en maksimumsdose på 25 mg, eller en startdose på 80 mg adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (starter en uke etter den første dosen) i 16 uker. Det finnes ingen data som sammenligner adalimumab og metotreksat utover 16 uker. Pasienter som fikk metotreksat og som oppnådde $\geq$ PASI 50-respons ved uke 8 og/eller 12, fikk ingen ytterligere doseøkning. På tvers av alle behandlingsgrupper var den gjennomsnittlige PASI score 19,7 ved behandlingsstart, og PGA score var klassifisert fra «mild» (< 1 %) til «moderat» (48 %) til «alvorlig» (46 %) eller «svært alvorlig» (6 %).

Pasientene som deltok i alle fase 2 og fase 3 psoriasisstudier var kvalifiserte til å delta i en åpen forlengelsesstudie, hvor adalimumab ble gitt i en tilleggsperiode på minst 108 uker.

I psoriasisstudie I og II var et primærendepunkt andelen pasienter som oppnådde en respons på PASI 75 fra behandlingsstart til uke 16 (se tabell 11 og 12).

Tabell 11.
Psoriasis-studie I (REVEAL) – effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: «Klar»/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Prosent av pasienter som oppnådde PASI 75-respons ble regnet som senterjustert rate ^b $p < 0,001$, adalimumab <i>versus</i> placebo		

Tabell 12.
Psoriasis-studie II (CHAMPION) – effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) 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: Klar/minimal	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> metotreksat ^c $p < 0,01$ adalimumab <i>versus</i> placebo ^d $p < 0,05$ adalimumab <i>versus</i> metotreksat			

I psoriasisstudie I opplevde 28 % av pasientene som hadde PASI 75-respons og som var randomisert på nytt til placebo ved uke 33, «tap av tilfredsstillende respons» (PASI score etter uke 33 og ved eller

før uke 52 som resulterte i < PASI 50-respons i forhold til baseline, med en minimum 6-punkts økning i PASI score i forhold til uke 33). Tilsvarende for pasienter som fortsatte med adalimumab var 5 %, $p < 0,001$. Av de pasientene som opplevde tap av tilfredsstillende respons etter ny randomisering til placebo og som deretter ble inkludert i en åpen forlengelsesstudie, gjenvant 38 % (25/66) og 55 % (36/66) PASI 75-respons etter henholdsvis 12 og 24 uker med re-behandling.

Totalt 233 pasienter med PASI 75-respons ved uke 16 og 33 fikk kontinuerlig behandling med adalimumab i psoriasisstudie I i 52 uker, og fortsatte med adalimumab i en åpen forlengelsesstudie. PASI 75 og PGA- «klar» eller -minimal responsrate hos disse pasientene var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % etter en periode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker). I en analyse ble alle pasientene som hadde frafall pga. bivirkninger, mangel på effekt eller som dose-eskalerte, ansett som ikke-responsere. Hos disse pasientene var PASI 75 og PGA-«klar» eller -minimal responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % etter en tilleggsperiode på 108 uker i den åpne forlengelsesstudien (totalt 160 uker).

Totalt 347 stabile respondere deltok i en åpen forlengelsesstudie der seponering og re-behandling ble vurdert. Under seponeringsperioden kom symptomene på psoriasis tilbake over tid med en mediantid for tilbakefall (nedgang i PGA «moderat» eller verre) på ca. 5 måneder. Ingen av disse pasientene opplevde tilbakefall («rebound») under seponeringsperioden. Totalt 76,5 % (218/285) av pasientene som startet behandlingen på nytt hadde en PGA-«klar» eller -minimal respons etter 16 uker med behandling, uavhengig om de hadde tilbakefall under seponeringsperioden (69,1 % [123/178] og 88,8 % [95/107] henholdsvis for pasienter som hadde tilbakefall eller ikke hadde tilbakefall under seponeringsperioden). En tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert under gjenopptagelse av behandlingen som før seponering.

Signifikant forbedring ved uke 16 fra behandlingsstart sammenlignet med placebo (studiene I og II) og metotreksat (studie II) ble vist i DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var også forbedringer i sammenlagt score for de fysiske og mentale komponentene i SF-36 signifikante sammenlignet med placebo .

I en åpen forlengelsesstudie hos pasienter som økte dosen fra 40 mg annenhver uke til 40 mg per uke på grunn av PASI respons under 50 %, oppnådde 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) av pasientene PASI 75-respons ved henholdsvis uke 12 og 24 .

Psoriasisstudie III (REACH) sammenlignet effekt og sikkerhet av Adalimumab versus placebo hos 72 pasienter med moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis og hånd og/eller fot psoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 16 uker. Ved uke 16 hadde en statistisk signifikant større andel av pasientene som fikk Adalimumab oppnådd PGA score «klar» eller «nesten klar» for hender og/eller føtter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo (henholdsvis 30,6 % versus 4,3 %, [$p = 0,014$]) .

P Psoriasisstudie IV sammenlignet effekt og sikkerhet av Adalimumab versus placebo hos 217 voksne pasienter med moderat til alvorlig neglepsoriasis. Pasientene fikk en startdose på 80 mg Adalimumab etterfulgt av 40 mg annenhver uke (med oppstart én uke etter den første dosen) eller placebo i 26 uker, etterfulgt av en åpen forlengelsesperiode med Adalimumabbehandling i ytterligere 26 uker. Vurdering av neglepsoriasis inkluderte Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 13). Behandling med Adalimumab viste en behandlingsfordel hos pasienter med neglepsoriasis med ulik grad av hudpåvirkning ($BSA \geq 10$ % (60 % av pasientene) og $BSA < 10$ % og ≥ 5 % (40 % av pasientene)) .

Tabell 13.
Ps-studie IV – effektresultater etter 16, 26 og 52 uker

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 109	adalimumab 40 mg annenhver uke (eow) N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6a	65,0
PGA-F klar/minimal og ≥ 2 graders forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9a	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

Pasienter behandlet med adalimumab viste ved uke 26 statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i DLQI.

Voksen Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av Adalimumab ble vurdert hos over 1500 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) i randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier. Samtidige stabile doser med aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tillatt og 80 % av pasientene fortsatte å ta minst ett av disse legemidlene .

Induksjon av klinisk remisjon (definert som CDAI < 150) ble vurdert i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I ble 299 pasienter som aldri hadde brukt TNFantagonister randomisert til en av fire behandlingsgrupper; placebo ved uke 0 og 2, 160 mg Adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2, 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2, og 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. I CD-studie II ble 325 pasienter som hadde mistet respons eller var intolerante for infliksimab randomisert til enten 160 mg Adalimumab ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 eller placebo ved ukene 0 og 2. Primære ikke-responsere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke vurdert videre.

Vedlikehold av klinisk remisjon ble vurdert i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fikk 854 pasienter 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2 (åpen behandling). Ved uke 4 ble pasientene randomisert til 40 mg annenhver uke, 40 mg hver uke, eller placebo. Studien varte i totalt 56 uker. Pasienter med klinisk respons (reduksjon i CDAI ≥ 70) ved uke 4 ble stratifisert og analysert separat fra de som ikke hadde klinisk respons ved uke 4. Nedtrapping av kortikosteroider ble tillatt etter uke 8 .

CD-studie I og CD-studie II o induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i Tabell 14.

Tabell 14.
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(prosentandel av pasienter)

	CD-studie I: Infliximab-naive pasienter	CD-studie II: Infliximab-erfarne pasienter
--	--	---

	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Uke 4					
Klinisk remisjon	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisk respons (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-verdiene er parvise sammenlikninger av forholdene for adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Lignende resmisjonsnivåer ble observert ved uke 8 for induksjonsregimene med 160/80 mg og 80/40 mg, og bivirkninger ble hyppigere observert i gruppen med 160/80 mg.

Ved uke 4 i CD-studie III oppnådde 58 % (499/854) av pasienter klinisk respons og ble vurdert i den primære analysen. Av de som oppnådde klinisk respons ved uke 4, var 48 % tidligere behandlet med andre TNF-antagonister. Vedlikehold av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 15. Resultater for klinisk remisjon var relativt konstante, uavhengig av tidligere behandling med TNF-antagonist .

Sykdomsrelatert sykehusinnleggelse og kirurgi var statistisk signifikant redusert med adalimumab sammenlignet med placebo ved uke 56 .

Tabell 15.
Vedlikehold av klinisk remisjon og respons
(prosentandel av pasienter)

	Placebo	40 mg adalimumab annenhver uke	40 mg adalimumab hver uke
Uke 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pasienter i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Uke 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remisjon	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pasienter i steroidfri remisjon i ≥ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenlikninger av proporsjoner

** p < 0,02 for adalimumab *versus* placebo parvise sammenlikninger av proporsjoner

^a Av dem som mottok kortikosteroider ved baseline

Blant pasienter som ikke viste respons ved uke 4, oppnådde 43 % av dem som fikk vedlikeholdsdose med Adalimumab respons ved uke 12 sammenlignet med 30 % av de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo. Disse resultatene tyder på at pasienter som ikke viser respons ved uke 4 drar nytte av å fortsette med vedlikeholdsterapi til uke 12. Fortsatt terapi utover 12 uker resulterte ikke i signifikant høyere respons (se pkt. 4.2).

117/276 pasienter fra CD-studie I og 272/777 pasienter fra CD-studie II og III ble fulgt opp minst 3 år i åpen behandling med adalimumab. Henholdsvis 88 og 189 pasienter forble i klinisk remisjon. Klinisk respons (CR-100) ble opprettholdt hos henholdsvis 102 og 233 pasienter .

Livskvalitet

CD-studie I og CD-studie II viste statistisk signifikant forbedring i sykdomsspesifikk livskvalitetsscore IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ved uke 4 hos pasienter som var randomisert til Adalimumab 80/40 mg og Adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo. Det samme ble også sett ved uke 26 og 56 i CD-studie III blant gruppene som fikk behandling med adalimumab sammenlignet med placebogruppen.

Uveitt hos voksne

I to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (UV I og II) ble sikkerhet og effekt av Adalimumab vurdert hos voksne pasienter med ikke-infeksiøs intermediær, posterior og panuveitt, med unntak av pasienter med isolert anterior uveitt. Pasienter fikk placebo eller Adalimumab med en oppstartsdose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg annenhver uke med start én uke etter oppstartsdosen. Samtidig behandling med stabile doser av ett ikke-biologisk immunsuppressivt legemiddel var tillatt.

Studie UV I undersøkte 217 pasienter med aktiv uveitt til tross for behandling med kortikosteroider (oral prednison i en dose på 10-60 mg/dag). Ved studiestart fikk alle pasientene en standard dose av prednison 60 mg/dag i 2 uker, etterfulgt av et obligatorisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 15.

Studie UV II undersøkte 226 pasienter med inaktiv uveitt, som krever kronisk behandling med kortikosteroider (oral prednison 10-35 mg/dag) ved baseline for å kontrollere sykdommen. Pasientene gjennomgikk deretter et obligatoisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Primærendpunktet i begge studier var «tid til behandlingssvikt». Behandlingssvikt ble definert ut ifra resultatet av en sammensatt komponent basert på inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære lesjoner, gradering av celler i fremre kammer («anterior chamber», AC), grad av uklarheter i glasslegemet («vitreous haze», VH) og beste korrigerte synsskarpheit («best corrected visual acuity», BCVA).

Pasienter som fullførte UV I- og UV II-studiene ble inkludert i en ikke-kontrollert langtidsforlengelsesstudie med en opprinnelig planlagt varighet på 78 uker. Pasienter fikk fortsette med studiemedisin etter uke 78, inntil de fikk tilgang på Adalimumab.

Klinisk respons

Resultatene fra begge studiene viste statistisk signifikant reduksjon i risiko for behandlingssvikt hos pasienter behandlet med Adalimumab versus pasienter som fikk placebo (se tabell 16). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av Adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt versus pasienter som fikk placebo (se Figur 1).

Tabell 16.
Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

Analyse behandling	N	Behandlingssvikt N (%)	Mediantid til behandlingssvikt (måneder)	HR ^a	KI 95 % for HR ^a	p Verdi ^b
tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 i studie UV I						
primæranalyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 2 i studie UV II						

primæranalyse (ITT)

placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39, 0,84	0,004

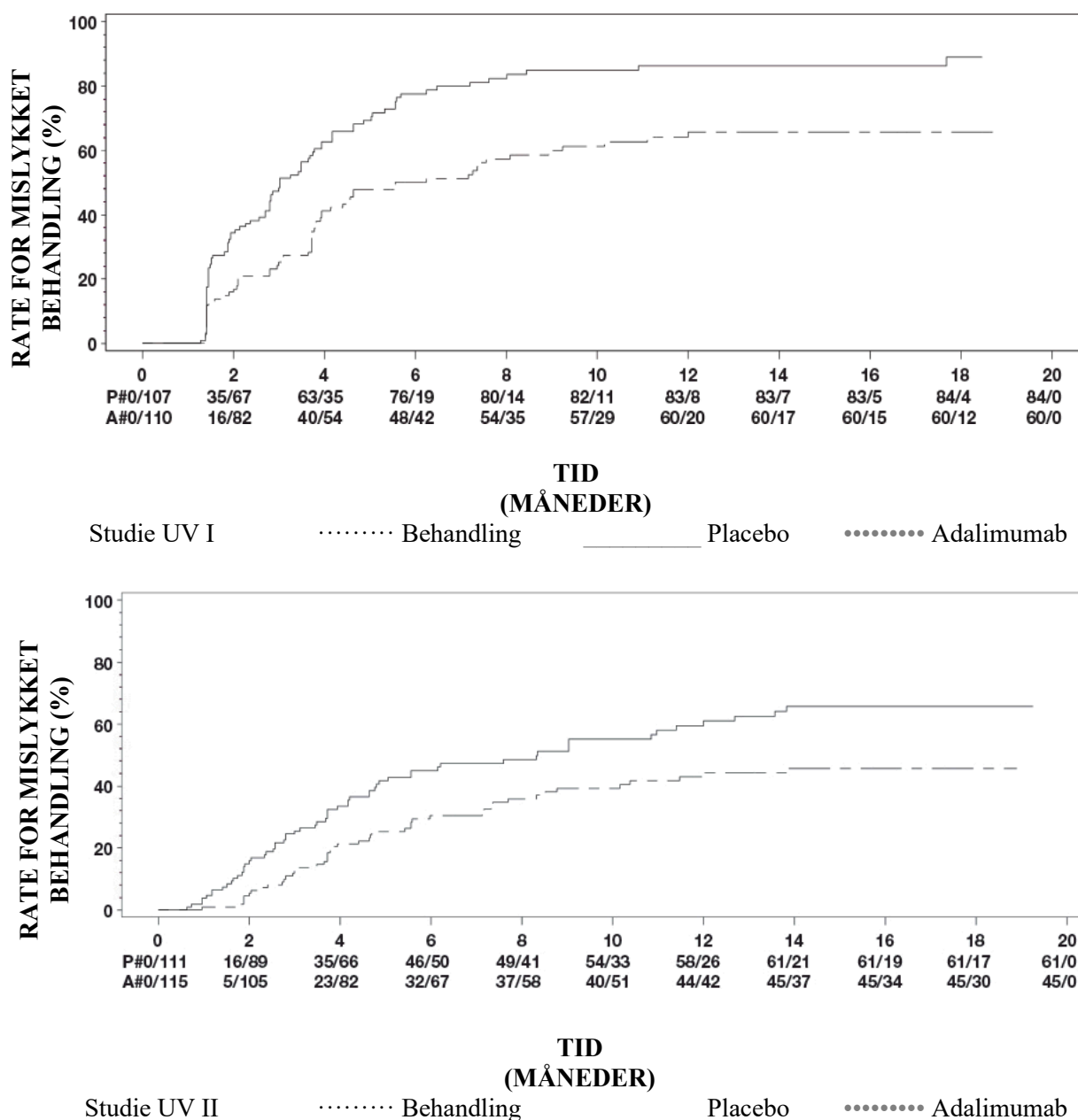
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller ved eller etter uke 2 (studie UV II) ble regnet som hendelse. Frafall som skyldtes andre årsaker enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

^a HR av adalimumab vs placebo fra «proportional hazards regression» med behandling som faktor.

^b 2-sidet P-verdi fra log rank test.

^c NE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasienter hadde en hendelse.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver som oppsummerer tid til behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I) eller uke 2 (studie UV II)



Merk: P# = Placebo (Antall hendelser/Antall i risiko); A# = Adalimumab (Antall hendelser/Antall i risiko).

I studie UV I ble statistisk signifikante forskjeller i favør av adalimumab versus placebo observert for hver komponent av behandlingssvikten. I studie UV II ble statistisk signifikante forskjeller observert kun for synsskarphet (BCVA), men de andre komponentene viste numerisk forskjell i favør adalimumab.

Av de 424 pasientene som ble inkludert i den ukontrollerte langtidsforlengelsesstudien av UV I og UV II, ble 60 pasienter vurdert som ikke-kvalifiserte (f.eks. på grunn av avvik eller på grunn av komplikasjoner sekundært til diabetisk retinopati, på grunn av kataraktoperasjon, eller vitrektomi) og ble ekskludert fra den primære effektanalysen. Av de 364 gjenstående pasientene fullførte 269 pasienter (74 %) 78 uker med åpen adalimumabbehandling. Basert på observerte data («observed data approach») hadde 216 (80,3 %) inaktiv sykdom (ingen aktive inflammatoriske lesjoner, cellegradering i fremre kammer (AC) $\leq 0,5+$, uklarhet i glasslegemet («vitreous haze», VH) gradering $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddose $\leq 7,5$ mg per dag, og 178 (66,2 %) oppnådde steroidfri inaktiv sykdom. Beste korrigerte synsskarphet (BCVA) ble enten forbedret eller opprettholdt (< 5 bokstaver svekkelse) i 88,6 % av øynene ved uke 78. Etter uke 78 var data generelt konsistent med disse resultatene, men antall inkluderte pasienter gikk ned. Totalt blant pasientene som avsluttet studien, avsluttet 18 % på grunn av bivirkninger og 8 % på grunn av utilstrekkelig respons på adalimumabbehandling.

Livskvalitet

Pasientrapporterte resultater vedrørende synsrelatert funksjon ble målt ved bruk av NEI VFQ-25 i begge kliniske studier. Numerisk forskjell i favør Adalimumab ble vist for de fleste subscores med statistisk signifikante gjennomsnittlige forskjeller for generelt syn, øyesmerter, nærsyn, psykisk helse og total score i studie UV I, og for generelt syn og psykisk helse i studie UV II. Synsrelaterte effekter som ikke var numerisk i favør Adalimumab var fargesyn i studie UV I og fargesyn, sidesyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenisitet

Anti-adalimumab antistoffer kan utvikles ved behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er forbundet med økt klaring og redusert effektivitet av adalimumab. Det er ingen tydelig korrelasjon mellom tilstedeværelse av anti-adalimumab antistoffer og forekomst av bivirkninger.

Pediatrik populasjon

Juvenil idiopatisk artritt (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA)

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i to studier (pJIA I og II) hos barn med aktiv polyartikulær eller polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, som hadde en rekke med JIA utbruddsfaktorer (oftest revmatoid-faktor negativ eller positiv polyartritt og forlenget oligoartritt).

pJIA-I

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppestudie hos 171 barn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den innledende fasen til open-label-delen (OL LI) ble pasientene stratifisert i to grupper; behandling med og uten metotreksat. Pasienter som var i den gruppen som ikke ble behandlet med metotreksat hadde enten ikke brukt metotreksat tidligere eller de hadde sluttet med metotreksat minst to uker før start av studien. Pasientene sto på stabile doser av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fikk alle pasienter 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg adalimumab annenhver uke i 16 uker. Spredning av pasientene med hensyn til alder, minimum-, median- og maksimumdose under OL LI-fasen er vist i tabell 17.

Tabell 17.
Pasienters aldersspredning og adalimumabdosen gitt under OL LI-fasen

Aldersgruppe	Antall pasienter ved behandlingsstart n (%)	Minimum-, median- og maksimumdose
4 til 7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8 til 12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13 til 17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Pasienter som viste en pediatrik ACR 30-respons ved uke 16 kunne randomiseres til den dobbeltblinde fasen og fikk enten adalimumab 24 mg/m² opptil maksimum 40 mg eller placebo annenhver uke i ytterligere 32 uker eller inntil sykdommen blusset opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart i ≥ 3 til 6 pediatrik ACR kjernekrterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % i ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i den åpne forlengelsesfasen (open-label extension phase, OLE).

Tabell 18.
Pediatrik ACR 30-respons i JIA-studien

Stratum	MTX		Uten MTX	
Fase				
OL-LI 16 uker				
Pediatrik ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblind 32 uker	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/ MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Sykdomsoppblussing ved slutten av 32 uker ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mediantiden til sykdomsoppblussing	> 32 uker	20 uker	> 32 uker	14 uker

^a Pediatrik ACR 30/50/70-respons uke 48 var signifikant større enn til de pasientene som var behandlet med placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Blant de som responderte ved uke 16 (n=144) var pediatrik ACR 30/50/70/90-responser vedlikeholdt inntil seks år i OLE-fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele studien. Totalt 19 pasienter, hvorav 11 fra baseline aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline aldersgruppen 13 til 17 år ble behandlet i 6 år eller lenger.

Responseren var generelt bedre, og færre pasienter utviklet antistoffer når de ble behandlet med kombinasjonen adalimumab og metotreksat sammenlignet med adalimumab alene. På bakgrunn av disse resultatene anbefales Yuflyma til bruk i kombinasjon med metotreksat og til bruk som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke metotreksat (se pkt. 4.2).

pJIA-II

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en åpen, multisenter studie hos 32 barn (2 - < 4 år eller fra 4 år og oppover med kroppsvekt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 20 mg adalimumab annenhver uke som

en enkeltdose via subkutan injeksjon i minst 24 uker. De fleste pasienter brukte metotreksat samtidig i løpet av studien, med færre rapporter om bruk av kortikosteroider eller NSAIDs.

Ped ACR 30-respons var 93,5 % og 90,0 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24 ved bruk av observert data tilnærming. Andelene av personer med Ped ACR 50/70/90 var 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 % ved henholdsvis uke 12 og uke 24. Blant de som responderte (Pediatrik ACR 30) ved uke 24 (n=27 av 30 pasienter), ble Pediatrik ACR 30-respons vedlikeholdt opptil 60 uker i OLE fasen hos pasienter som fikk adalimumab gjennom hele denne perioden. I alt ble 20 personer behandlet i 60 uker eller lenger.

Entesittrelatert artritt

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie hos 46 pediatriske pasienter (6 til 17 år) med moderat entesittrelatert artritt. Pasientene ble randomisert til behandling med enten 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab, eller placebo annenhver uke i 12 uker. Den dobbeltblinde perioden ble etterfulgt av en åpen periode, hvor pasientene fikk 24 mg/m² kroppsoverflate opptil maksimum 40 mg adalimumab subkuttant annenhver uke i opptil ytterligere 192 uker. Det primære endepunktet var den prosentvise endring, fra baseline til uke 12, i antall aktive ledd med artritt (hevelse, som ikke skyldes misdannelse, eller ledd med tap av bevegelse pluss smerter og/eller ømhet), som ble oppnådd med gjennomsnittlig prosentvis nedgang på -62,6 % (median prosent endring -88,9 %) hos pasienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med -11,6 % (median prosent endring -50,0 %) hos pasienter i placebogruppen. Forbedring i antall aktive ledd med artritt ble opprettholdt til og med uke 156 for 26 av 31 (84 %) pasienter i adalimumab-gruppen som forble i den åpne perioden av studien. Selv om det ikke er statistisk signifikant, viste de fleste av pasientene klinisk bedring i sekundære endepunkter som antall områder med entesitt, antall ømme ledd, antall hovne ledd, pediatrik ACR 50-respons, og pediatrik ACR 70-respons.

Pediatrik plakkpsoriasis

Effekten av Adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakkpsoriasis (definert ved Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 eller > 20 % BSA eller > 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 eller PASI ≥ 10 inkludert klinisk relevant påvirkning av ansikt, genitalia eller hånd/fot), som var utilstrekkelig behandlet med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Pasientene fikk enten Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke (opptil 40 mg), 0,4 mg/kg annenhver uke (opptil 20 mg) eller metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg ukentlig (opptil 25 mg). Ved uke 16, hadde flere pasienter randomisert til Adalimumab 0,8 mg/kg positiv respons (f.eks. PASI 75) sammenlignet med de som ble randomisert til gruppen med 0,4 mg/kg annenhver uke eller metotreksat.

Tabell 19.
Resultater fra pediatrik plakkpsoriasis-effekt i uke 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg eow N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: «Klar /minimal» ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotreksat ^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX ^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX		

Pasienter som oppnådde PASI 75 og PGA «klar» eller minimal fikk stoppet behandlingen i opptil 36 uker og ble overvåket for tap av sykdomskontroll (f.eks. foverring av PGA med minst 2 i score). Pasientene ble deretter re-behandlet med adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke i 16 tilleggsuker, og responsraten observert under re-behandling var tilsvarende funn fra tidligere dobbeltblindet periode:

PASI 75 respons på 78,9 % (15 av 19 personer) og PGA «klar» eller minimal på 52,6 % (10 av 19 personer).

I den åpne perioden av studien, ble PASI 75 og PGA «klar» eller minimal opprettholdt i en tilleggsperiode på 52 uker uten nye sikkerhetsfunn.

Pediatrik Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å vurdere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell behandling (inkludert et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende middel) for CD. Pasientene kan også tidligere ha mistet respons eller vært intolerante overfor infliximab.

Alle pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med en dose basert på deres baseline kroppsvekt: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2 for pasienter ≥ 40 kg, og henholdsvis 80 mg og 40 mg for pasienter < 40 kg.

Ved uke 4 ble pasientene randomisert til vedlikeholdsbehandling 1:1 basert på deres kroppsvekt til enten lav dose eller standard dose som vist i Tabell 20.

Tabell 20 Vedlikeholdsbehandling

Kroppsvekt	Lav dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg annenhver uke	20 mg annenhver uke
≥ 40 kg	20 mg annenhver uke	40 mg annenhver uke

Effektresultater

Studiens primær endepunkt var klinisk remisjon ved uke 26, definert som PCDAI score ≤ 10. .

Klinisk remisjon og klinisk respons (definert som reduksjon i PCDAI score på minst 15 poeng fra baseline) er presentert i tabell 21. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 22.

**Tabell 21.
Pediatrik CD-studie
PCDAI klinisk remisjon og respons**

	Standard Dose 40/20 mg annenhver uke N = 93	Lav Dose 20/10 mg annenhver uke N = 95	P-verdi*
Uke 26			
Klinisk remisjon	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Uke 52			
Klinisk remisjon	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-verdi for standard dose <i>versus</i> sammenligning.			

Tabell 22.
Pediatrik CD-studie
Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistel remisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Avbrutte kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Avbrytelse av immunmodulatorer²	N = 60	N = 57	
Uke 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Fistelremisjon³	N = 15	N = 21	
Uke 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uke 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p-verdi for standard dose *versus* ss lav dose sammenligning.

² Immundempende behandling kunne bare bli seponert ved eller etter uke 26 ved utprøvers diskresjon hvis pasienten oppfylte kriteriet for klinisk respons

³ definert som en lukking av alle fistler som ble drenert ved baseline på minst 2 påfølgende post-baseline besøk

Statistisk signifikant økning (forbedring) fra baseline til uke 26 og 52 i Body Mass Index og veksthastighet ble observert for begge behandlingsgrupper .

Statistisk og klinisk signifikant forbedring fra baseline ble også observert i begge behandlingsgrupper for parametre innen livskvalitet (inkludert IMPACT III) .

Ett hundre pasienter (n=100) fra Pediatrik CD studien fortsatte i en åpen, langtids-, forlengelsesstudie. Etter 5 år med adalimumab-behandling var 74 % (37/50) av de 50 gjenværende pasientene i studien fortsatt i klinisk remisjon og 92 % (46/50) av pasientene fortsatte å ha klinisk respons per PCDAI .

Pediatrik uveitt

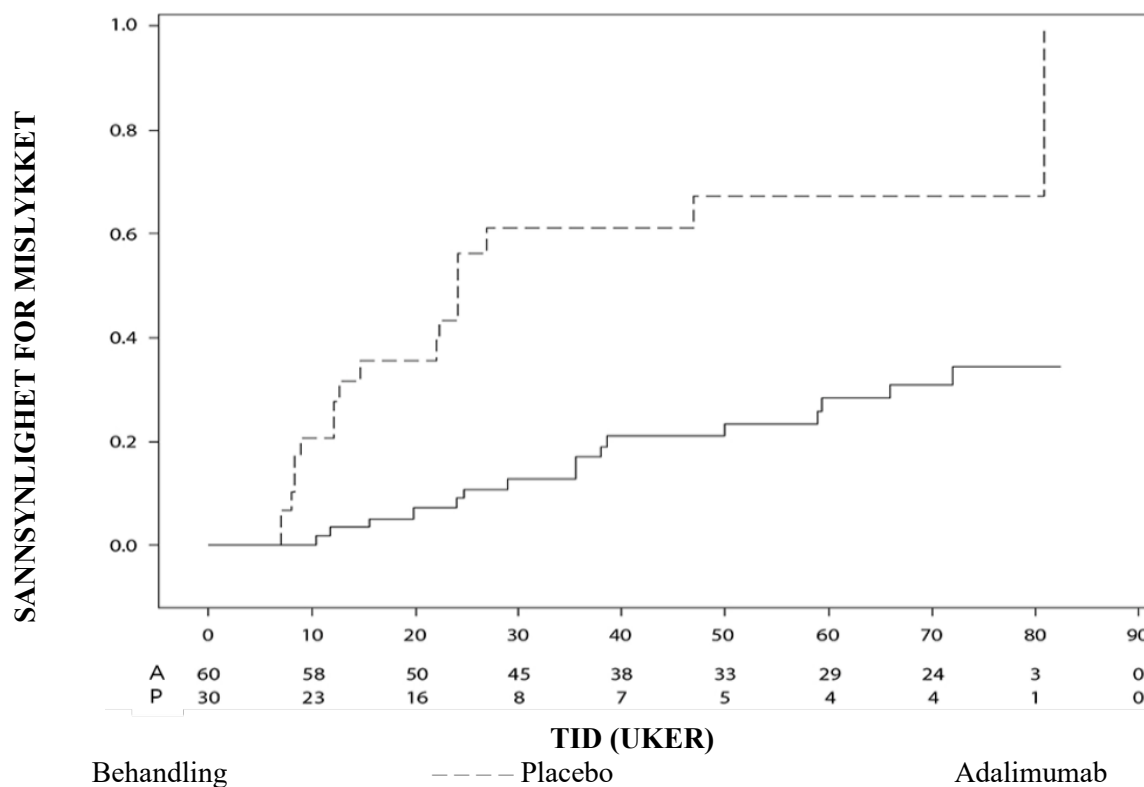
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis ≥ 30 kg) annenhver uke i kombinasjon med deres baselinedose av metotreksat.

Det primære endepunktet var tid til behandlingssvikt. Kriteriene som definerte behandlingssvikt var forverret eller vedvarende okulær inflammasjon uten forbedring, delvis forbedring med utvikling av vedvarende okulære komorbiditeter eller forverring av okulære komorbiditeter, bruk av samtidige legemidler uten tillatelse, og behandlingspause i en lengre tidsperiode.

Klinisk respons

Adalimumab forsinket betydelig tid til mislykket behandling sammenliknet med placebo (se Figur 3, P < 0,0001 fra logranktest). Median tid til behandlingssvikt var 24,1 uker for pasienter behandlet med placebo. Det var ikke mulig å vurdere median tid til behandlingssvikt for pasienter behandlet med adalimumab, fordi mindre enn halvparten av pasientene opplevde behandlingssvikt. Adalimumab reduserte risikoen for behandlingssvikt signifikant med 75 % i forhold til placebo, som vist ved hazard ratio (HR = 0,25 [95 % KI: 0,12, 0,49]).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve som viser tid til behandlingssvikt i studien med pediatrik uveitt



Merk: P = Placebo (antall med risiko); A = Adalimumab (antall med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter administrasjon av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt fra uke 20 til 48) på $5,6 \pm 5,6$ mikrog/ml (102 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $10,9 \pm 5,2$ mikrog/ml (47,7 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Hos pasienter med polyartikulær JIA i alderen 2 til < 4 år eller fra 4 år og oppover og med kroppsvekt < 15 kg dosert med 24 mg/m² var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state $6,0 \pm 6,1$ mikrog/ml (101 % CV) uten samtidig bruk av metotreksat og $7,9 \pm 5,6$ mikrog/ml (71,2 % CV) ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter administrasjon av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum ved steady-state (verdier målt ved uke 24) $8,8 \pm 6,6$ mikrog/ml uten samtidig bruk av metotreksat og $11,8 \pm 4,3$ mikrog/ml ved samtidig bruk av metotreksat.

Etter subkutan administrasjon av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatrike pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca. $7,4 \pm 5,8$ mikrog/ml (79 % CV).

Hos pediatrike pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom var den åpne adalimumab induksjonsdosen 160/80 mg eller 80/40 mg ved henholdsvis uke 0 og 2 avhengig av en kroppsvekt avskåret ved 40 kg. Ved uke 4 ble pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandlingsgrupper 1:1 til enten standard dose (40/20 mg annenhver uke) eller lav dose (20/10 mg annenhver uke) basert på deres kroppsvekt. Gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab i serum oppnådd ved

uke 4 var $15,7 \pm 6,6$ mikrog/ml for pasienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ mikrog/ml for pasienter < 40 kg (80/40 mg).

For pasienter som fortsatte på deres randomiserte behandling var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) bunnkonsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $9,5 \pm 5,6$ mikrog/ml for gruppen som fikk standard dose og $3,5 \pm 2,2$ mikrog/ml for gruppen som fikk lav dose. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner ble vedlikeholdt hos pasienter som fortsatte på adalimumab behandling annenhver uke i 52 uker. For pasienter som økte dosen fra annenhver uke til ukentlig regime var gjennomsnittlige ($\pm$ SD) serum konsentrasjoner av adalimumab ved uke 52 $15,3 \pm 11,4$ mikrog/ml (40/20 mg, ukentlig) og $6,7 \pm 3,5$ mikrog/ml (20/10 mg, ukentlig).

Adalimumab-eksponeringer hos pasienter med pediatrik uveitt ble estimert ved å benytte farmakokinetisk populasjonsmodellering og simulering basert på farmakokinetikk observert på tvers av indikasjoner ved bruk hos andre pediatrike pasienter (pediatrik psoriasis, juvenil idiopatisk artritt, pediatrik Crohns sykdom og entesittrelatert artritt). Det foreligger ingen kliniske eksponeringsdata vedrørende bruk av induksjonsdose hos barn < 6 år. De forventede eksponeringene indikerer at i fravær av metotreksat kan en induksjonsdose føre til en initial økning i systemisk eksponering.

Eksponering-respons-forhold i pediatrik populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske studier hos pasienter med JIA (pJIA og ERA), ble et forhold mellom eksponering og respons etablert mellom plasmakonsentrasjoner og PedACR 50-respons. Den plasmakonsentrasjonen av adalimumab som tilsynelatende gir halvparten av maksimal PedACR 50-respons (EC50) var 3 mikrog/ml (95 % KI: 1-6 mikrog/ml).

Eksponering-responsforhold mellom adalimumabkonsentrasjon og effekt hos pediatrike pasienter med alvorlig kronisk plakpsoriasis, ble etablert for henholdsvis PASI 75 og PGA klar eller minimal. PASI 75 og PGA klar eller minimal økte med økte adalimumabkonsentrasjoner, begge med lignende tilsynelatende EC50 på omtrent 4,5 mikrog/ml (95 % KI 0,4-47,6 og 1,9-10,5, respektivt).

Voksne

Etter subkutan administrasjon av en enkeltdose på 40 mg er absorpsjonen og distribusjonen av adalimumab langsom, med maksimale serumkonsentrasjoner etter omkring 5 dager. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten for adalimumab estimert fra tre studier etter en enkeltdose på 40 mg gitt subkutan var 64 %. Etter enkeltdoser administrert intravenøst i området 0,25 til 10 mg/kg var konsentrasjonene proporsjonale med dosen. Etter doser på 0,5 mg/kg (~40 mg) varierte clearance fra 11 til 15 ml/time, distribusjonsvolumet (V_{ss}) varierte fra 5 til 6 liter, og den gjennomsnittlige halveringstiden ved terminalfase var ca. to uker. Adalimumab-konsentrasjonen i synovialvæsken hos flere pasienter med revmatoid artritt varierte fra 31 til 96 % av konsentrasjonen i serum.

Etter subkutan administrasjon av 40 mg adalimumab annenhver uke hos voksne pasienter med revmatoid artritt (RA), var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). Bunnnivåene av adalimumab i serum ved steady-state økte omtrent proporsjonalt med dosen etter 20, 40 og 80 mg administrert subkutan annenhver uke og hver uke.

Hos voksne pasienter med psoriasis var gjennomsnittlig bunnkonsentrasjon ved steady-state 5 mikrog/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab annenhver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på omtrent 5,5 mikrog/ml under induksjonsperioden. En induksjonsdose på 160 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 80 mg adalimumab ved uke 2 gav en bunnkonsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige bunnnivåer ved steady-state på ca. 7 mikrog/ml ble observert hos pasienter med Crohns sykdom som fikk en vedlikeholdsdose på 40 mg adalimumab

annenhver uke.

En induksjonsdose på 80 mg adalimumab ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab annenhver uke med start fra uke 1 hos voksne pasienter med uveitt, resulterte i gjennomsnittlige steady-state konsentrasjoner på ca. 8-10 mikrog/ml.

Farmakokinetisk populasjons- og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering antar sammenlignbar eksponering og effekt av adalimumab hos pasienter behandlet med 80 mg annenhver uke sammenlignet med 40 mg hver uke (inkludert voksne pasienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdom med HS, og pediatrike pasienter ≥ 40 kg med CD og UC).

Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser med data fra over 1300 RA-pasienter viste en tendens mot høyere tilsynelatende clearance av adalimumab med økende kroppsvekt. Etter korrigering for vektforskjeller, syntes kjønn og alder å ha minimal effekt på clearance av adalimumab. Serumnivåene av fritt adalimumab (ikke bundet til antistoffer mot adalimumab, AAA) ble observert å være lavere hos pasienter med målbart AAA.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Adalimumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester etter enkeltdosering, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

En studie på embryoføtal utviklingstoksitet og perinatal utvikling som ble utført på cynomolgus-aper ved 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aper/gruppe) viste ingen tegn til fosterskader som skyldtes adalimumab. Verken karsinogenitetsstudier eller en standardutredning av fertilitet og postnatal toksisitet er gjennomført med adalimumab på grunn av mangel på egnede modeller på antistoff med begrenset kryss-reaktivitet til TNF fra gnagere, samt utvikling av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

6. FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Hjelpetoffer

Eddiksyre
Natriumacetattrihydrat
Glysin
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

En enkelt Yuflyma ferdigfylt sprøyte kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C i en periode på opptil 31 dager. Den forhåndsfylte sprøyten må beskyttes mot lys og kastes hvis ikke den har blitt brukt innen 31-dagersperioden.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Oppløsning til injeksjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stopper (bromobutylgummi) og en kanyle med kanylehette (termoplastisk elastomer).

Pakker med:

- 2 ferdigfylte sprøyter (0,2 ml steril oppløsning), med 2 injeksjonstørk .

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/20/1513/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republikken Korea

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Yuflyma i hvert medlemsland må innehaveren av markedsføringsautorisasjonen (MAH) avtale innholdet og formatet av utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og enhver andre aspekter av programmet med den nasjonale kompetente myndigheten. Utdanningsprogrammet består av et pasientkort.

Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som en pasient må være oppmerksom på før og under behandling med Yuflyma. Dette påminnelseskortet er rettet mot å belyse risikoen for alvorlige infeksjoner, tuberkulose (TB), ondartethet, demyeliniserende sykdommer (inkludert multippel sklerose MS), Guillain Barré syndrom (GBS) og optisk nevritt (ON) og BCG-sykdom etter BCG-vaksinasjon hos barn med *in utero* eksponering for Yuflyma.

MAH skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Yuflyma markedsføres, har alt helsepersonell som forventes å skrive ut adalimumab og alle pasienter som forventes å bruke adalimumab, tilgang til/gis følgende utdanningsmateriell:

Pasientkort (voksne og barn) inneholder følgende viktige elementer

- At behandling med Yuflyma kan øke risikoen for infeksjoner, inkludert tuberkulose, kreft og problemer med nervesystemet;
- Tegn eller symptomer på disse sikkerhetssakene og når man må søke hjelp fra helsepersonell;
- Viktigheten av å ikke motta levende vaksiner og informere helsepersonell om at pasienten mottar behandling ved graviditet;
- Instruksjoner om å skrive ned merkevarenavnet og batch-nummeret på medisinen for å sikre sporbarhet;
- Kontaktinformasjon til den som har skrevet ut adalimumab.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,4 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 injeksjonstørk

2 ferdigfylte sprøyter

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte sprøyter

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte sprøyter

6 injeksjonstørk

1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

2 injeksjonstørk

2 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse

6 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutant bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

La den ferdigfylte sprøyten ligge i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

La de ferdigfylte sprøytene ligge i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

Se pakningsvedlegget for alternative oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1513/001 1 ferdigfylt sprøyte

EU/1/20/1513/002 2 ferdigfylte sprøyter

EU/1/20/1513/003 4 ferdigfylte sprøyter

EU/1/20/1513/004 6 ferdigfylte sprøyter

EU/1/20/1513/005 1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/006 2 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/007 4 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/008 6 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Yuflyma 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE
--

2D strekkode med inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
--

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yuflyma 40 mg injeksjon
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/0,4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,4 ml ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 injeksjonstørk

2 ferdigfylte penner

2 injeksjonstørk

4 ferdigfylte penner

4 injeksjonstørk

6 ferdigfylte penner

6 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for alternativ oppbevaringsbetingelser.

Den ferdigfylte pennen oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

De ferdigfylte pennene oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1513/009 1 ferdigfylt penn

EU/1/20/1513/010 2 ferdigfylte penner

EU/1/20/1513/011 4 ferdigfylte penner

EU/1/20/1513/012 6 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Yuflyma 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yuflyma 40 mg injeksjon
adalimumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/0,4 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,8 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 80 mg adalimumab.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 injeksjonstørk

1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

2 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
La den ferdigfylte sprøyten ligge i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternative oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1513/013 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/20/1513/014 1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Yuflyma 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yuflyma 80 mg injeksjon
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/0.8 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,8 ml ferdigfylt penn inneholder 80 mg adalimumab.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann for injeksjoner.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 injeksjonstørk

3 ferdigfylte penner

4 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Se pakningsvedlegget for alternativ oppbevaringsbetingelser.
Den ferdigfylte pennenoppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
De ferdigfylte penneneoppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1513/015 1 ferdigfylt penn
EU/1/20/1513/016 3 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Yuflyma 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yuflyma 80 mg injeksjon
adalimumab
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/0,8 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

En 0,2 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 20 mg adalimumab.

3 LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
2 ferdigfylte sprøyter
2 injeksjonstørk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Til bruk hos barn

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
La den ferdigfylte sprøyten ligge i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.
Se pakningsvedlegget for alternative oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1513/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Yuflyma 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D strekkode med inkludert unik identifikator.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yuflyma 20 mg injeksjon
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/0,2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Behold dette **pasientkortet** under behandlingen og i 4 måneder etter din siste injeksjon med Yuflyma.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma
3. Hvordan du bruker Yuflyma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot

Yuflyma inneholder de aktive substansene adalimumab, en medisin som virker på din kropps immunsystem (forsvarssystem).

Yuflyma brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Ankyloserende spondylitt
- Axial spondyloarthritis uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitis

Virkestoffet i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Yuflyma betennelsesprosessen ved disse tilstandene .

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende medisiner, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Yuflyma kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Yuflyma kan forsinke skaden på leddene forårsaket av den inflammatoriske sykdommen og hjelpe dem med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en inflammatorisk sykdom i leddene.

Yuflyma brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter fra 2 års alder. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende medisiner, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en inflammatorisk sykdom i leddene og steder hvor sener sammenføyes med ben.

Yuflyma brukes til å behandle entesittrelatert artritt i pasienter fra 6 år. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende medisiner, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Ankyloserende spondylitt og aksial spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt

Ankyloserende spondylitt og aksial spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt er inflammatoriske sykdommer i ryggmargen.

Yuflyma brukes til å behandle alvorlige ankyloserende spondylitt og aksial spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt hos voksne. Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en inflammatorisk sykdom i leddene som vanligvis forbindes med psoriasis.

Yuflyma brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Yuflyma kan forsinke skaden på leddene forårsaket av sykdommen og hjelpe dem med å bevege seg mer fritt. Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker rød, flassete og tørre hudområder dekket med sølvaktige skjell. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene og få dem til å krølle seg, bli tykkere og løfte seg opp fra neglebåndsfestet, noe som kan være smertefullt.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne og
- alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdommer fra 4 til 17 år hvor topisk behandling og fototerapi enten ikke har fungert godt eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdommer fra 12 til 17 år.

Yuflyma kan redusere antall kuler og abscesser forårsaker av sykdommen og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en inflammatorisk sykdom i spiserøret. Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdommer fra 6 til 17 år.

Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk sykdom i tykktarmen.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Yuflyma.

Ikke-infeksiøs uveitis

Ikke-infeksiøs uveitt er en inflammatorisk sykdom som påvirker visse deler av øyet. Yuflyma brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med inflammasjon som påvirker baksiden av øyet
- barn med kronisk ikke-infeksiøs uveitt fra 2 års alder med inflammasjon som påvirker forsiden av øyet.

Denne inflammasjonen kan føre til synsreduksjon og/eller nærvær av flyteelementer i øyet (sorte prikker eller linjer som beveger seg i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved å redusere denne inflammasjonen.

Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma

Bruk ikke Yuflyma:

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen eller farmasøyten din før du bruker Yuflyma.

Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Yuflyma, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Yuflyma. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Yuflyma. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
 - alvorlige infeksjon i blodet (blodforgiftning)
- I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma en stund.
- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmose, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Yuflyma hvis du har tuberkulose.
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Yuflyma, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Yuflyma-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
 - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
 - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
 - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Yuflyma forårsake at viruset blir aktivt igjen.
 - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Yuflyma. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Yuflyma. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Yuflyma.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Yuflyma startes.
 - Dersom du ble behandlet med Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Yuflyma som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Yuflyma under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Yuflyma, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks.

tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Yuflyma.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (kreft som angriper blod og benmarg).
 - Dersom du tar Yuflyma, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Yuflyma. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Yuflyma.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storryker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Yuflyma føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Yuflyma brukes.

Andre legemidler og Yuflyma

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må ikke ta Yuflyma sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)

- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Yuflyma.
- Snakk med legefør du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Yuflyma bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått Yuflyma under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Yuflyma.
- Yuflyma kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Yuflyma under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Yuflyma.

YUFLYMA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Yuflyma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Yuflyma for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Yuflyma dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Yuflyma. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Yuflyma gis alene. Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Yuflyma, kan legen din

		bestemme å gi deg 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.
--	--	---

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Entesittrelatert artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av én 80 mg dose (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Yuflyma annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.

Ikke-infeksiøs uveitis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan også gis alene.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	40 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Yuflyma administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Yuflyma finnes i avsnitt 7 «Yuflyma du injiserer Yuflyma».

Dersom du tar for mye av Yuflyma

Dersom du ved et uhell injiserer Yuflyma oftere enn legen din har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Yuflyma

Dersom du har glemt å ta Yuflyma, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Yuflyma

Beslutningen om å avbryte behandling med Yuflyma bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Yuflyma.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Yuflyma.

Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Yuflyma.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine

- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i skjelett og muskulatur

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjoner (inkludert cellulitt og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt),
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- nattesvette
- arr
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkar i huden)
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)

- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- Merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposis sarkom, en sjelden kreft relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Yuflyma har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt legen din eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten med kanylebeskyttelse oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Yuflyma ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 31 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 31 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yuflyma

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vann for injeksjoner .

Hvordan Yuflyma ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse ser ut og innholdet i pakningen

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sprøyte med kanylebeskyttelse er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml oppløsning.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte som inneholder oppløsning av adalimumab. I pakningen med 1 ferdigfylt sprøyte følger det med 2 injeksjonstørk (en ekstra). I pakningene med 2, 4 og 6 ferdigfylte sprøyter følger det med 1 injeksjonstørk for hver ferdigfylte sprøyte.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte med kanylebeskyttelse som inneholder oppløsning av adalimumab. I pakningen med 1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse følger det med 2 injeksjonstørk (en ekstra). I pakningene med 2, 4 og 6 ferdigfylte sprøyter med kanylebeskyttelse følger det med 1 injeksjonstørk for hver ferdigfylte sprøyte med kanylebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Yuflyma kan være tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Produsent

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ireland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

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

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tlf.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

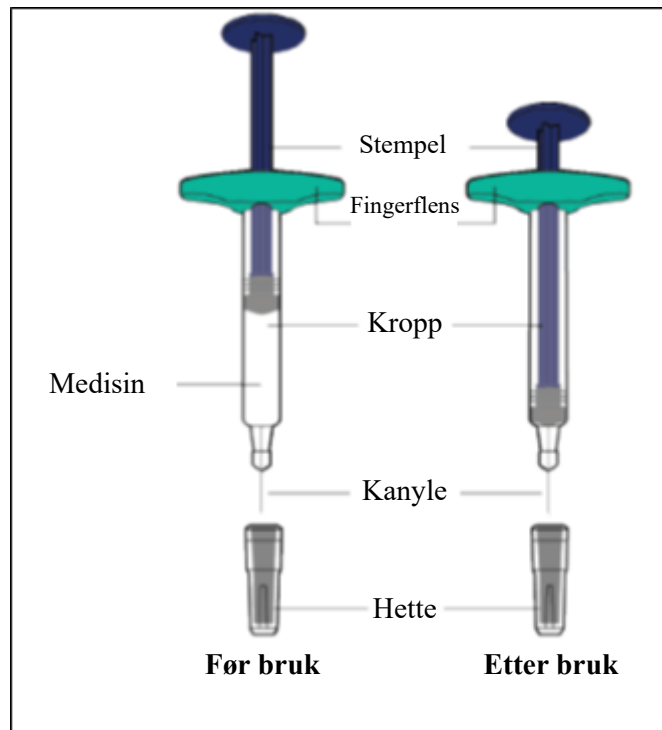
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Yuflyma subkutan (under huden) på deg selv ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.

- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt sprøyte til én injeksjon.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte



Figur A

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen er passert.
- har falt på et hardt underlag.

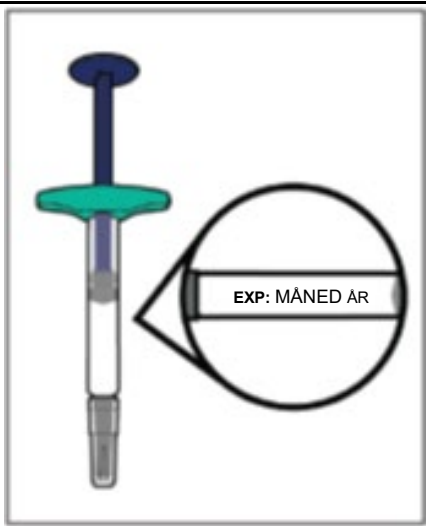
Ikke fjern kanyleheten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

1. Finne frem utstyret til injeksjonen

- Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- Ta 1 ferdigfylt sprøyte ut av kartongen oppbevart i kjøleskapet.
 - Hold på hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten når du fjerner den fra kartongen. Ta ikke på stempelet.
- Sørg for at du har følgende utstyr:
 - Ferdigfylt sprøyte
 - Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

 - Bomullsball eller gasbind
 - Plaster
 - Spesiell beholder for skarpt avfall



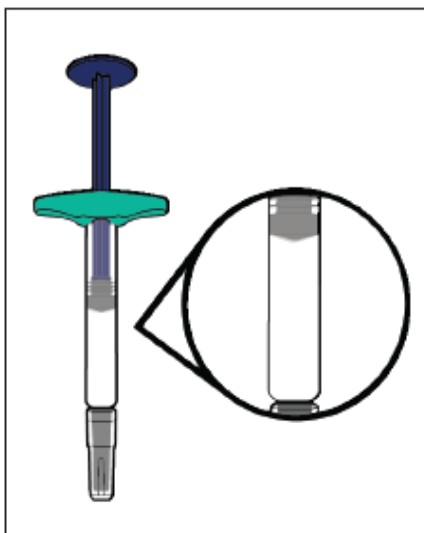
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte sprøyten

- a. Sørg for at du har riktig medisin (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten for den ferdigfylte sprøyten.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

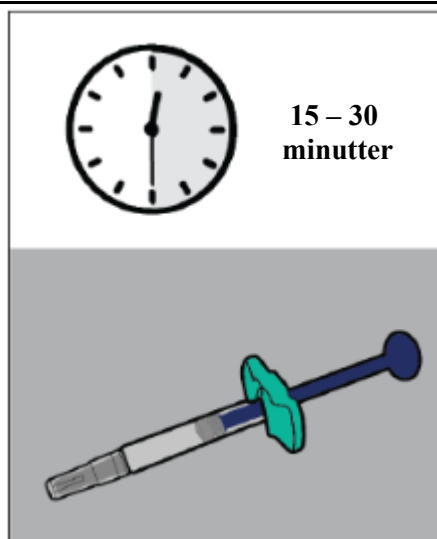
- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.



Figur C

3. Inspiser medisinen.

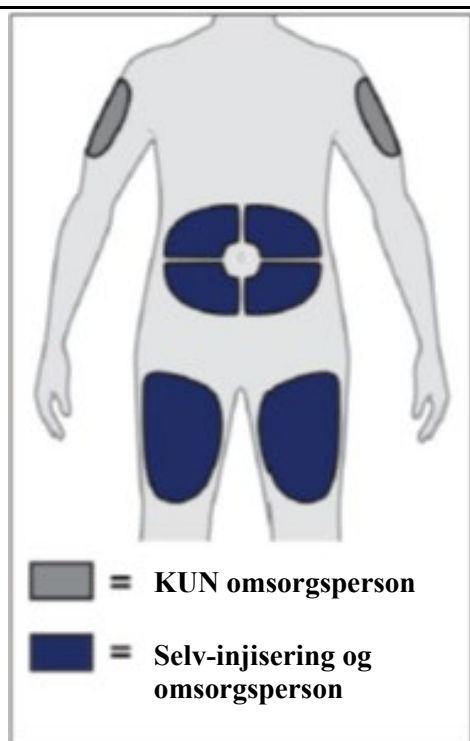
- a. Se på medisinen og bekreft at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er misfarget (gul eller mørk brun), tåkete eller inneholder partikler.
- Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

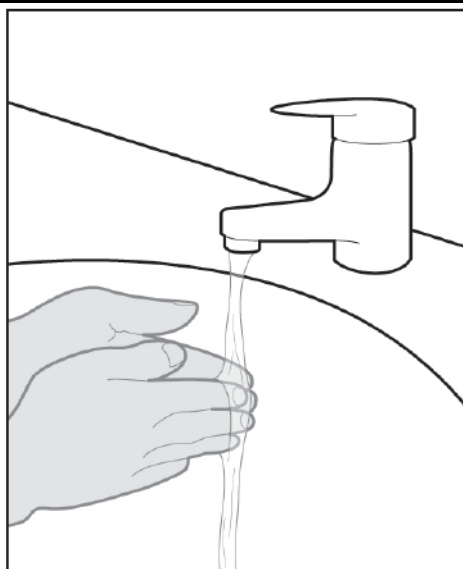
- a. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte sprøyten ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

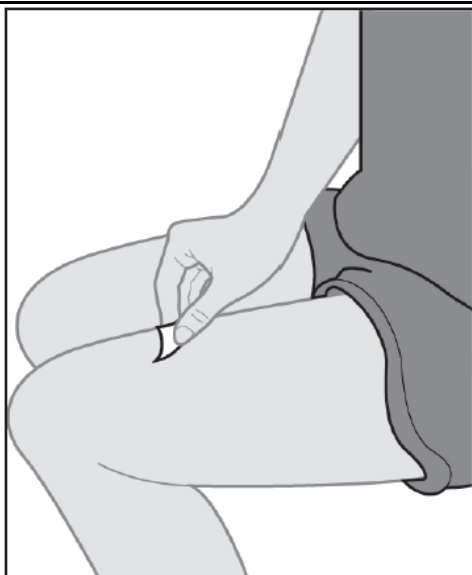
- a. Du kan injisere i:
 - forsiden av lårene dine.
 - magen din, unntatt 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
 - det ytre området av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm (2 tommer) fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
- Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjellede hudområder eller lesjoner i huden din.
- **Injiser ikke** gjennom klærne dine.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm (1,2 tommer) fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

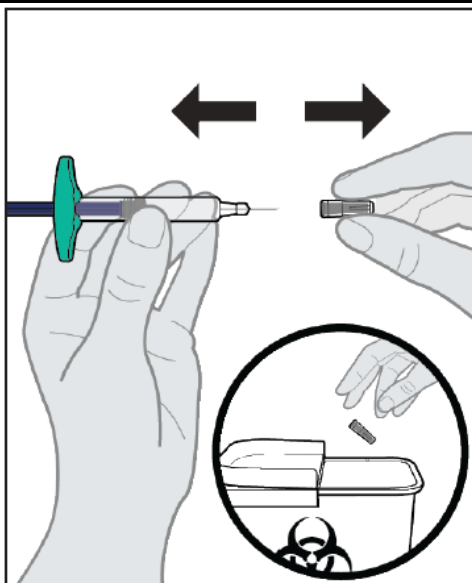
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

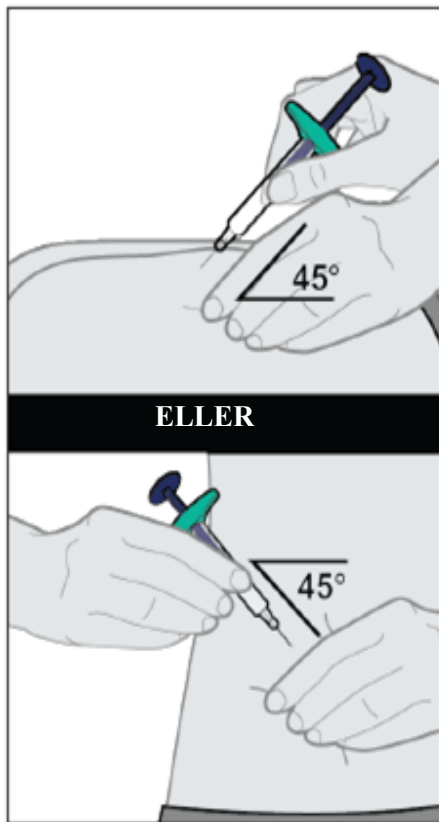
- a. Rengjør injeksjonsstedet med en injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
 - b. La huden tørke før du injiserer.
- Ikke Blås eller ta **på injeksjonsstedet** igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

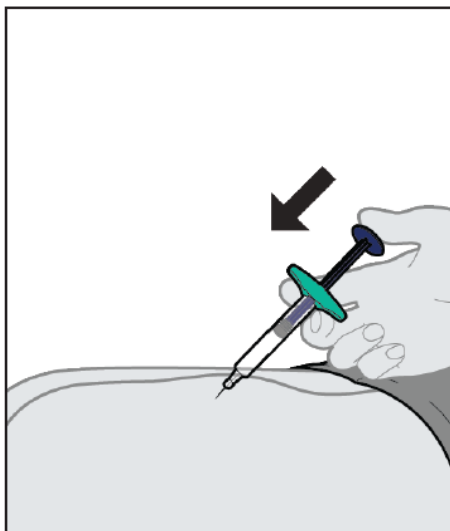
- a. Fjern hetten ved å holde den ferdigfylte sprøyten med én hånd. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- **Fjern ikke** hetten før du er klar til å injisere
 - **Berør ikke** nålen. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpt avfall.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen



Figur I

9. Sett den ferdigfylte sprøyten inn i injeksjonsstedet.

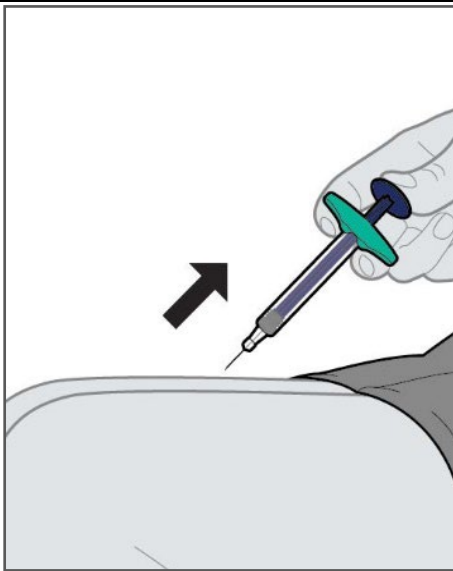
- a. Klyp forsiktig en hudfold på injeksjonsstedet med én hånd.
- b. Mens du holder den ferdigfylte sprøyten, setter du nålen helt inn i hudfolden i 45 graders vinkel ved bruk av en rask og “pilkast”-lignende bevegelse.



Figur J

10. Gi injeksjonen

- a. Etter at nålen er satt inn, slipper du hudfolden.
 - b. Trykk stempelet sakte helt ned til all væsken er injisert og sprøyten er tom.
- **Bytt ikke** posisjon på den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.



Figur K

11. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet

- a. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, fjerner du den ferdigfylte sprøyten fra huden i samme vinkel som den ble satt inn.
 - b. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomullsball eller gasbind på stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten om igjen.
 - **Ikke Berør eller** sett hetten på nålen igjen.
 - **Gni ikke** på injeksjonsstedet.

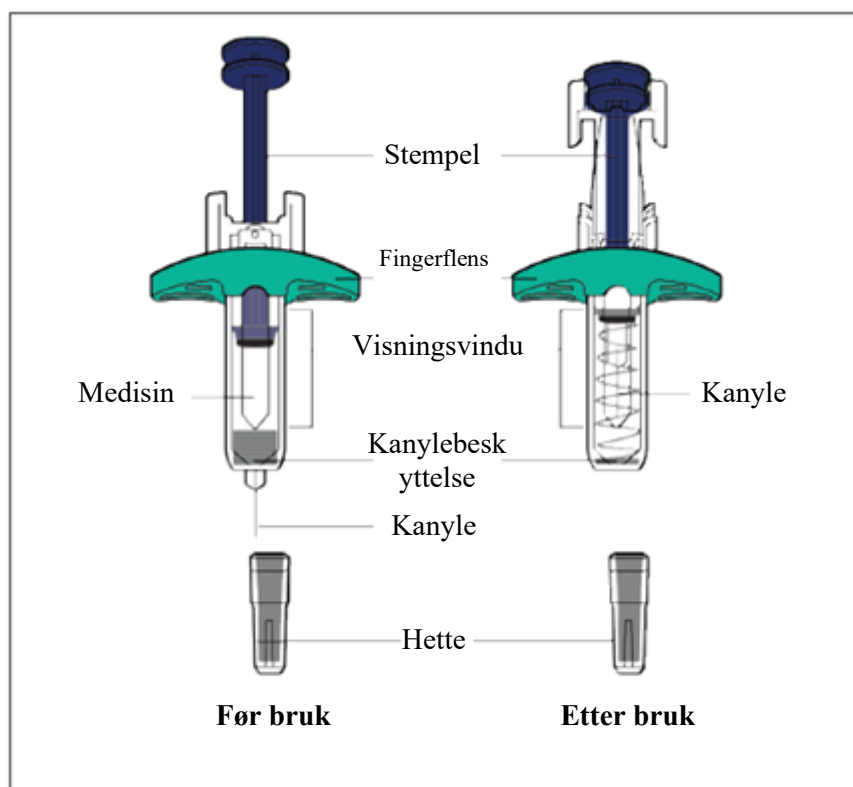


Figur L

12. Kasting den ferdigfylte sprøyten

- **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen.
- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell beholder for skarpt avfall som instruert av legen, sykepleieren eller farmasøyten.
 - b. Injeksjonstørkn og emballasjen kan kastes i husholdningsavfall.
- Hold alltid den ferdigfylte sprøyten og den spesielle beholderen for skarpt avfall borte fra barn.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse



Figur A

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.

Ikke fjern kanyleheten før rett før du skal sette en injeksjon. Hold Yuflyma borte fra barn.

1. Finne frem utstyret til injeksjonen

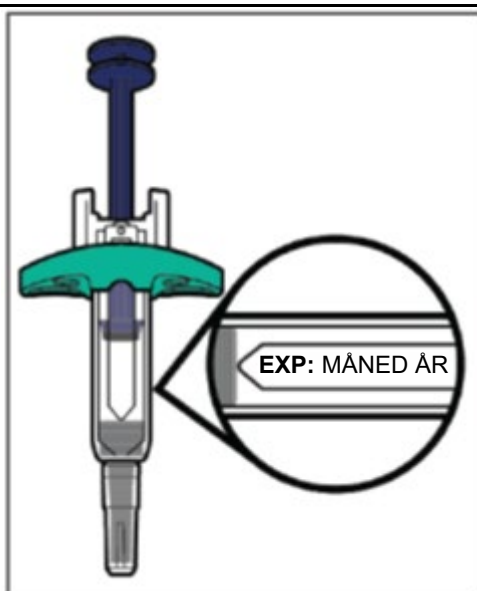
- Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- Ta 1 ferdigfylt sprøyte ut av kartongen lagret i kjøleskapet.
 - Hold på hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten når du fjerner den fra kartongen. Ta ikke på stempelet.

c. Sørg for at du har følgende utstyr:

- Ferdigfylt sprøyte
- Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

- Bomullsball eller gasbind
- Plaster
- Spesiell beholder for skarpt avfall



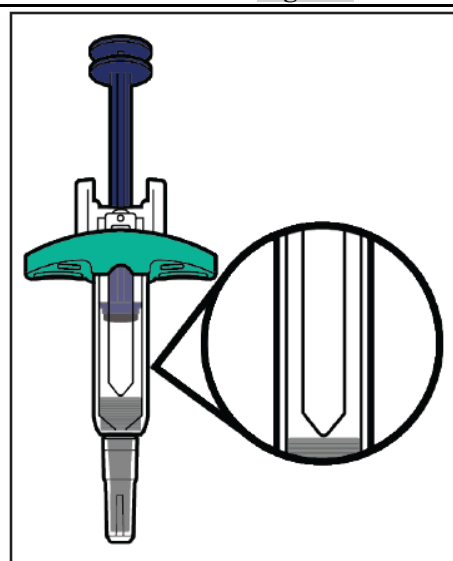
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte sprøyten

- a. Sørg for at du har riktig medisin (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten for den ferdigfylte sprøyten.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

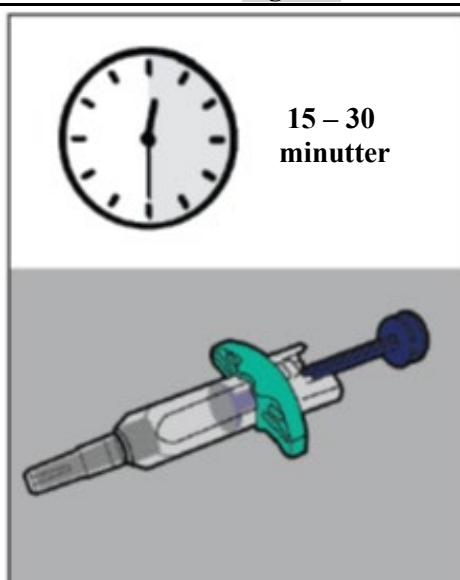
- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.



Figur C

3. Inspiser medisinen.

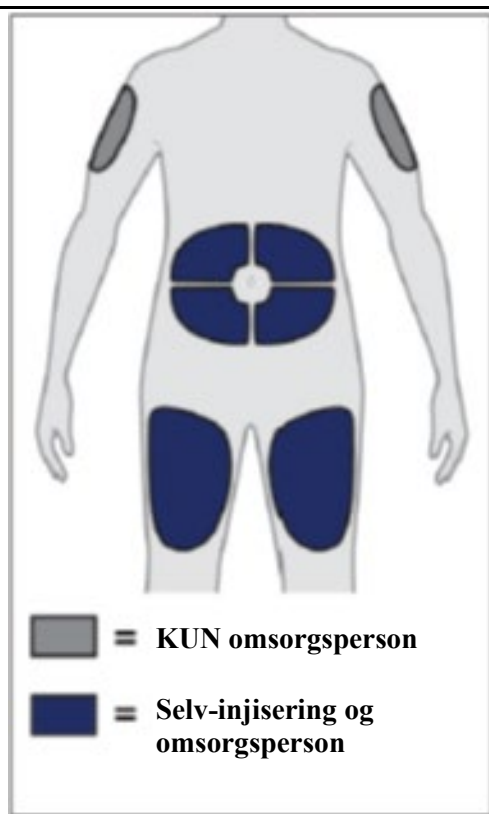
- a. Se på medisinen og bekreft at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er misfarget (gul eller mørk brun), tåkete eller inneholder partikler.
 - Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

- a. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte sprøyten ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

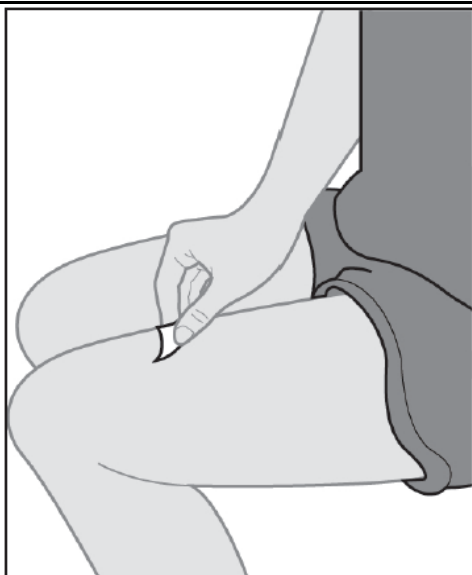
- a. Du kan injisere i:
- forsiden av lårene dine.
 - magen din, unntatt 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
 - det ytre området av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm (2 tommer) fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
 - Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjellete hudområder eller lesjoner i huden din.
 - **Injiser ikke** gjennom klærne dine.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm (1,2 tommer) fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

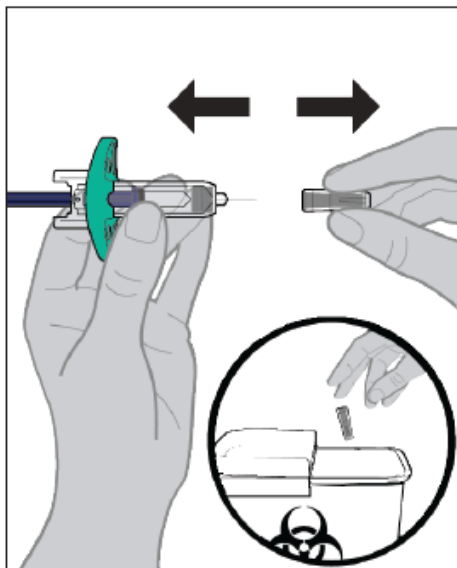
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

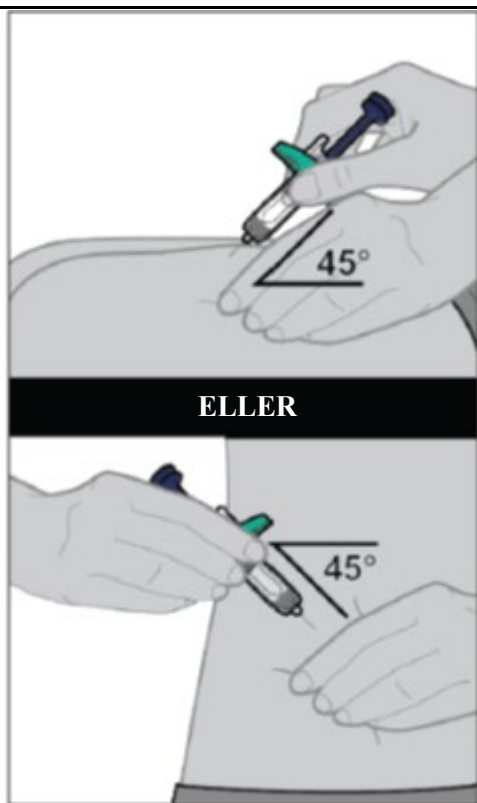
- a. Rengjør injeksjonsstedet med en injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
 - b. La huden tørke før du injiserer.
- Blås eller ta **ikke på injeksjonsstedet** igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

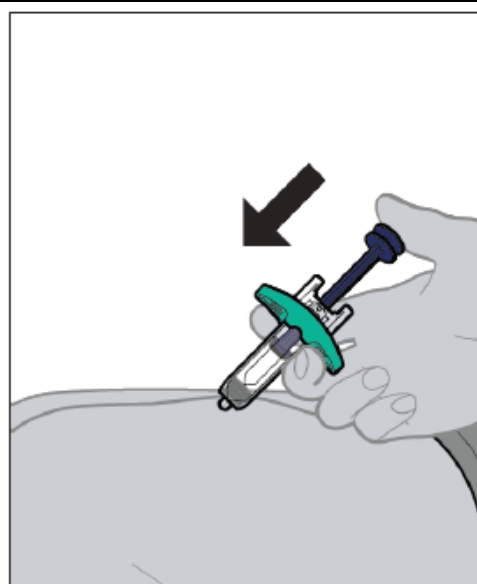
- a. Fjern hetten ved å holde den ferdigfylte sprøyten med én hånd. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- **Fjern ikke** hetten før du er klar til å injisere
 - **Berør ikke** nålen. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpt avfall.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen



Figur I

9. Sett den ferdigfylte sprøyten inn i injeksjonsstedet.

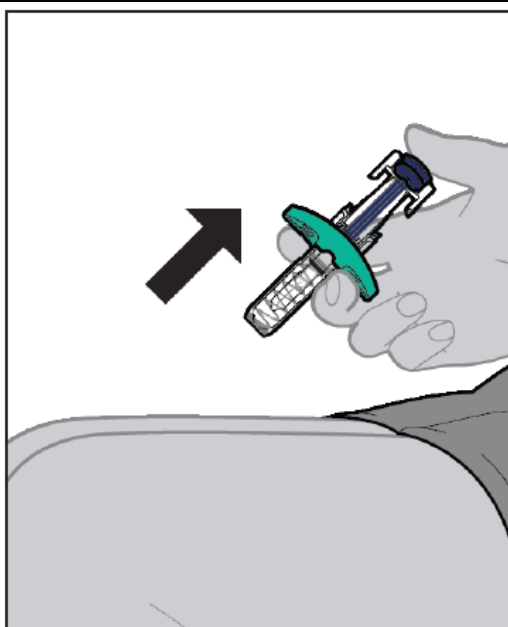
- a. Klyp forsiktig en hudfold på injeksjonsstedet med én hånd.
- b. Mens du holder den ferdigfylte sprøyten, setter du nålen helt inn i hudfolden i 45 graders vinkel ved bruk av en rask og “pilkast”-lignende bevegelse.



Figur J

10. Gi injeksjonen

- a. Etter at nålen er satt inn, slipper du hudfolden.
 - b. Trykk stempelet sakte helt ned til all væsken er injisert og sprøyten er tom.
- Bytt ikke posisjon på den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.

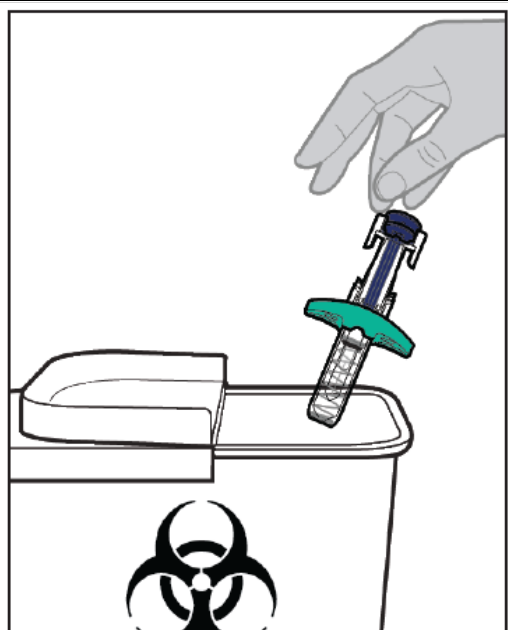


Figur K

11. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet

- a. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, må du sakte løfte tommelen din fra stempelet til nålen er fullstendig dekket av nålhetten.
- b. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomullsball eller gasbind på stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.

- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten om igjen.
- **Gni ikke** på injeksjonsstedet.



Figur L

12. Kasting den ferdigfylte sprøyten

- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell beholder for skarpt avfall som instruert av legen, sykepleieren eller farmasøyten din.
 - b. Injeksjonstørkn og emballasjen kan kastes i husholdningsavfall.
- Hold alltid den ferdigfylte sprøyten og den spesielle beholderen for skarpt avfall borte fra barn.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Behold dette **pasientkortet** under behandlingen og i 4 måneder etter din siste injeksjon med Yuflyma.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma
3. Hvordan du bruker Yuflyma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot

Yuflyma inneholder virkestoffet adalimumab, et legemiddel som virker på din kropps immunsystem (forsvarssystem).

Yuflyma brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Ankyloserende spondylitt
- Aksial spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt
- Psoriasisartritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Yuflyma betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende legemidler, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Yuflyma kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Yuflyma kan forsinke skaden på leddene forårsaket av betennelsessykdommen og hjelpe dem med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Yuflyma brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter fra 2 års alder. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende legemidler, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en betennelsessykdom i leddene og steder hvor sener sammenføytes med ben.

Yuflyma brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter fra 6 år. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende legemidler, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Ankyloserende spondylitt og aksiell spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt

Ankyloserende spondylitt og aksiell spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt er inflammatoriske sykdommer i ryggmargen.

Yuflyma brukes til å behandle alvorlige ankyloserende spondylitt og aksiell spondyloartritt uten radiografisk evidens for ankyloserende spondylitt hos voksne. Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis er forbundet med psoriasis.

Yuflyma brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Yuflyma kan forsinke skaden på leddene forårsaket av sykdommen og hjelpe dem med å bevege seg mer fritt. Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker røde, flassete og tørre hudområder dekket med sølvaktige skjell. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene og få dem til å krølle seg, bli tykkere og løfte seg opp fra neglebåndsfestet, noe som kan være smertefullt.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne og
- alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 4 til 17 år hvor lokal behandling og lysbehandling enten ikke har fungert godt eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom fra 12 til 17 år.

Yuflyma kan redusere antall kuler og abscesser forårsaket av sykdommen og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i mage-tarmsystemet. Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsestilstand i tykktarmen. Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Du kan først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Yuflyma.

Ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Yuflyma brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker baksiden av øyet
- barn med kronisk ikke-infeksiøs uveitt fra 2 års alder med betennelse som påvirker forsiden av øyet.

Denne betennelsen kan føre til synsreduksjon og/eller nærvær av flytende elementer i øyet (sorte prikker eller linjer som beveger seg i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved å redusere denne betennelsen.

Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma

Bruk ikke Yuflyma:

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen eller apoteket før du bruker Yuflyma.

Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Yuflyma, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Yuflyma. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Yuflyma. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
 - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)
- I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma en stund.
- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmos, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Yuflyma hvis du har tuberkulose.
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Yuflyma, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Yuflyma-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
 - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
 - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
 - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Yuflyma forårsake at viruset blir aktivt igjen.
 - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Yuflyma. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multippel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Yuflyma. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Yuflyma.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Yuflyma startes.
 - Dersom du ble behandlet med Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Yuflyma som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Yuflyma under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Yuflyma, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks.

tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Yuflyma.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (kreft som angriper blod og benmarg).
 - Dersom du tar Yuflyma, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Yuflyma. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Yuflyma.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Yuflyma føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Yuflyma brukes.

Andre legemidler og Yuflyma

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må ikke ta Yuflyma sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Yuflyma.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Yuflyma bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått Yuflyma under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Yuflyma.
- Yuflyma kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Yuflyma under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Yuflyma.

YUFLYMA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 0,4 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Yuflyma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Yuflyma for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Yuflyma dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Yuflyma. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Yuflyma gis alene. Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Yuflyma, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg

Revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
		annenhver uke.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Entesittrelatert artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av én 80 mg dose (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.
Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke senere.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Yuflyma annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 160 mg (fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.
Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan også gis alene.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.
Barn og ungdom fra 2 år som veier under 30 kg	40 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.

Bruksmåte

Yuflyma gis ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Yuflyma finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Yuflyma».

Dersom du tar for mye av Yuflyma

Dersom du ved et uhell injiserer Yuflyma oftere enn legen eller apoteket har fortalt deg, kontakt legen eller apoteket og fortell at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Yuflyma

Dersom du har glemt å ta Yuflyma, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Yuflyma

Beslutningen om å avbryte behandling med Yuflyma bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Yuflyma.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Yuflyma.

Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger, eller hevelse i føttene

Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Yuflyma.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- magesmerter

- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i skjelett og muskulatur

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- tarminfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjoner (inkludert cellulitt og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede svulster
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mage-tarmblødning
- dyspepsi (fordøyelsesbesvær, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket sårheling

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt),
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (nerveforstyrrelser)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- nattesvette
- arr
- unormalt muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multippel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkar i huden)
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkluderer diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (opphovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner

- erythema multiforme (hudutslett med betennelse)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- Merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden kreft relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer vanligvis som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Yuflyma har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall blodplater

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Yuflyma ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en periode på maksimum 31 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 31 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen første gang tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yuflyma

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker .

Hvordan Yuflyma ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen

Yuflyma 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 40 mg adalimumab oppløst i 0,4 ml oppløsning.

Yuflyma ferdigfylt penn er til engangsbruk og er et nålebasert injeksjonssystem med automatiserte funksjoner. Det er et vindu på hver side av pennen hvor du kan se Yuflyma-oppløsningen på innsiden av pennen.

Yuflyma ferdigfylt penn er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 2, 4 og 6 ferdigfylte penner. I pakningen med 1 ferdigfylt penn følger det med 2 injeksjonstørk (1 ekstra). I pakningene med 2, 4 og 6 ferdigfylte penner følger det med 1 injeksjonstørk for hver ferdigfylt penn.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Yuflyma kan være tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

Tilvirker

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

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

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tlf.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

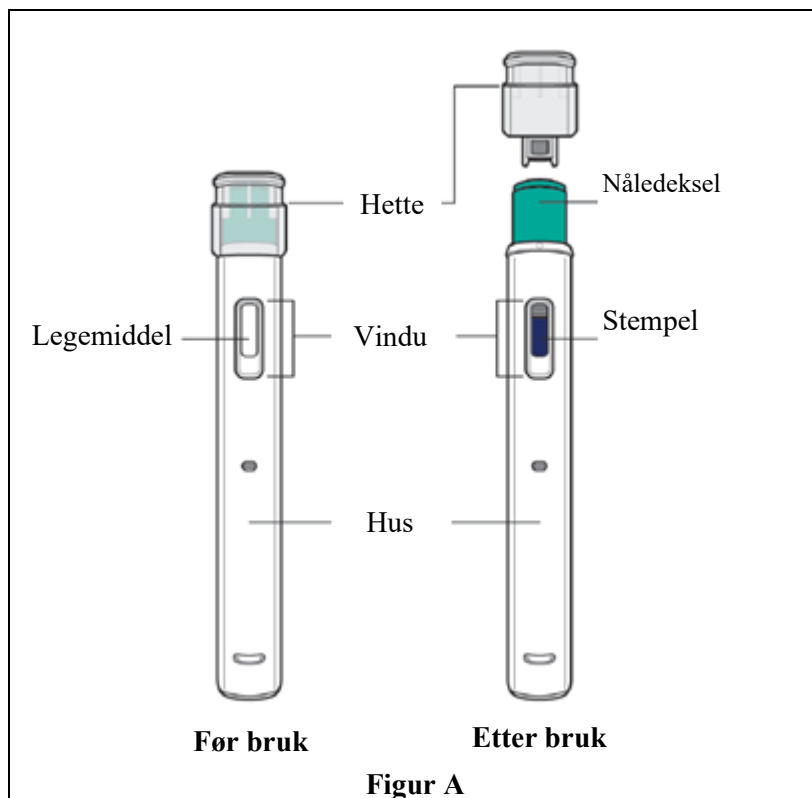
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Hvordan du injiserer Yufluma

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Yuflyma subkutan på deg selv ved bruk av den ferdigfylte pennen. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleieren eller apoteket vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.

- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk hver ferdigfylte penn kun til én injeksjon.

Yuflyma ferdigfylt penn



Bruk ikke den ferdigfylte pennen hvis:

- den er sprukket eller skadet
- utløpsdatoen har passert.
- den har falt på et hardt underlag.

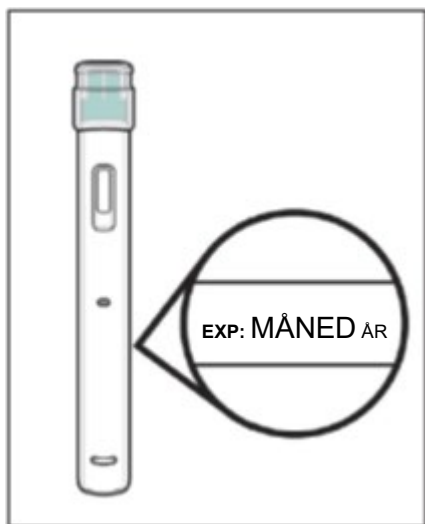
Fjern ikke hetten før du er klar til å injisere. Oppbevar Yuflyma utilgjengelig for barn.

1. Samle inn utstyret til injeksjonen

- a. Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- b. Ta 1 ferdigfylt penn ut av kartongen lagret i kjøleskapet.
- c. Sørg for at du har følgende utstyr:
 - Ferdigfylt penn
 - 1 Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

- Bomullsdott eller gasbind
- Plaster
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



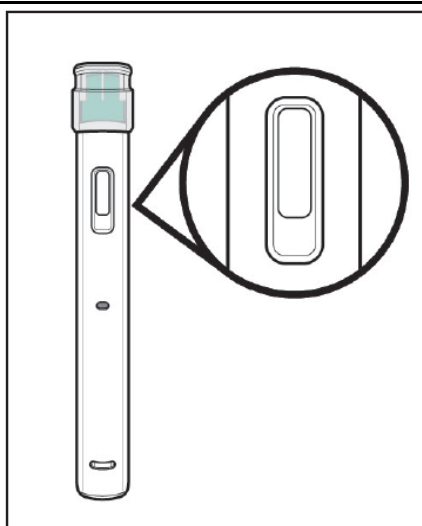
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte pennen

- a. Sjekk at du har riktig legemiddel (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte pennen og sjekk at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte pennen.

Bruk ikke den ferdigfylte pennen hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- den har falt på et hardt underlag.



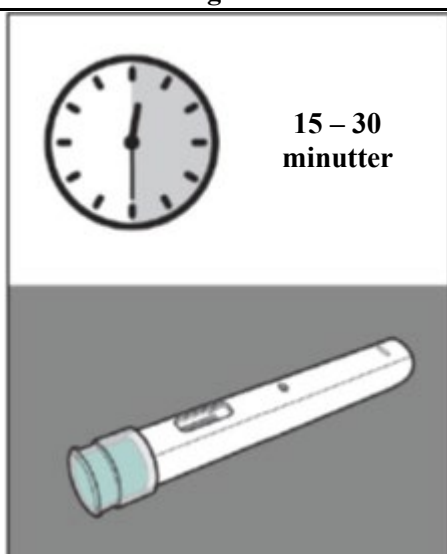
Figur C

3. Inspiser legemidlet.

- a. Se på legemidlet og sjekk at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.

Bruk ikke den ferdigfylte pennen hvis væsken er:

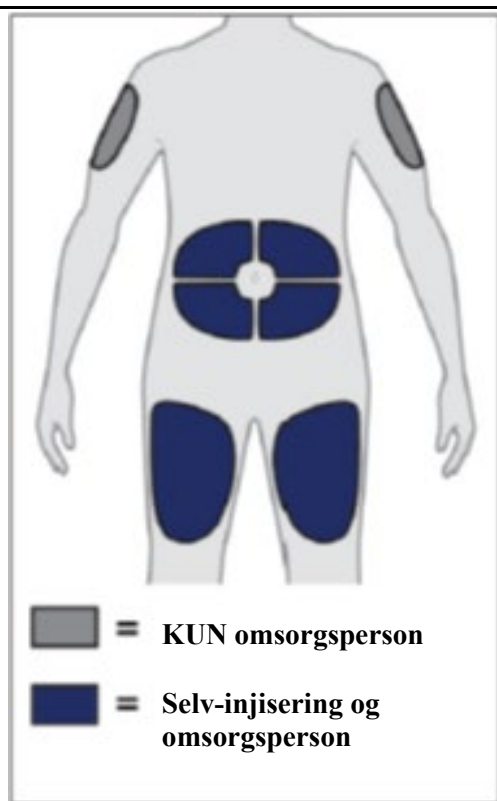
- misfarget (gul eller mørk brun), uklar eller inneholder partikler.
- Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

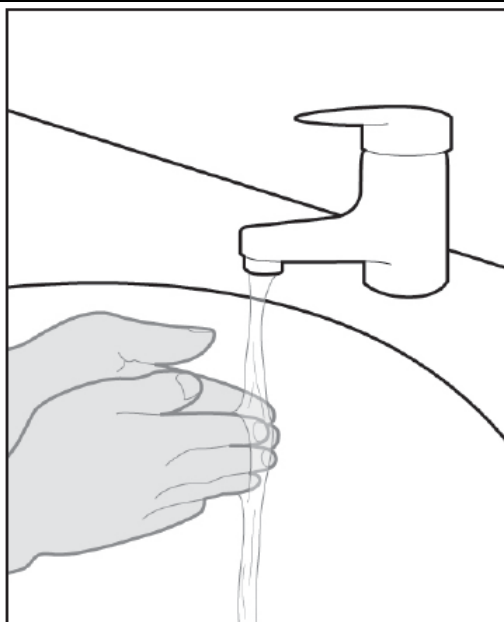
- a. La den ferdigfylte pennen ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte pennen ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

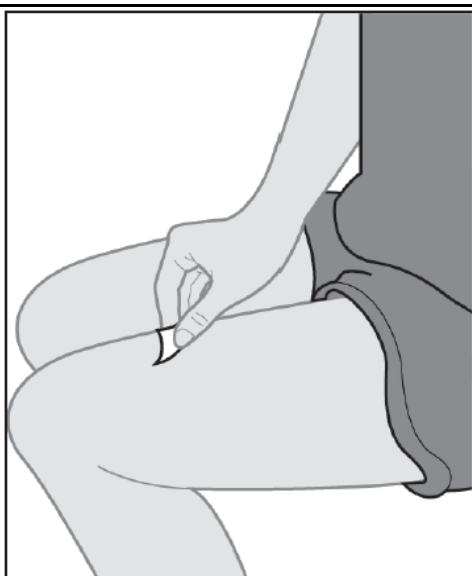
- a. Du kan injisere på:
 - forsiden av lårene.
 - magen, unntatt 5 cm rundt navlen.
 - yttersiden av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjellede hudområder eller lesjoner i huden.
- **Injiser ikke** gjennom klærne.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

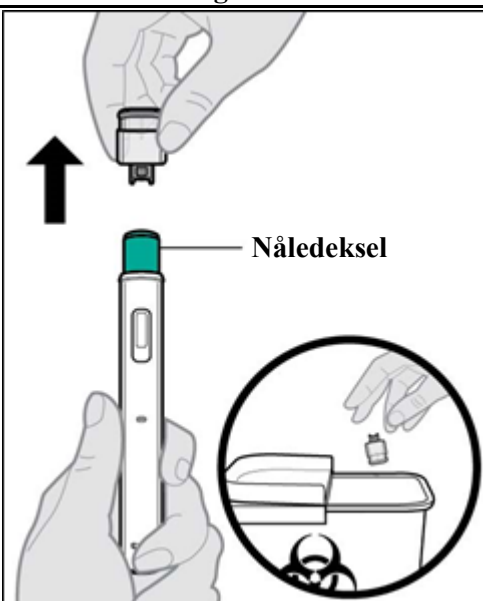
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

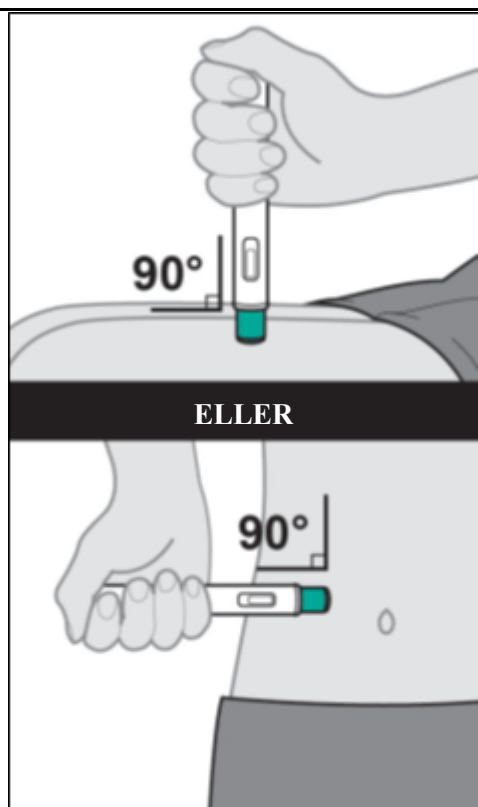
- a. Rengjør injeksjonsstedet med et injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
 - b. La huden tørke før du injiserer.
- **Ikke** blås eller ta på injeksjonsstedet igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

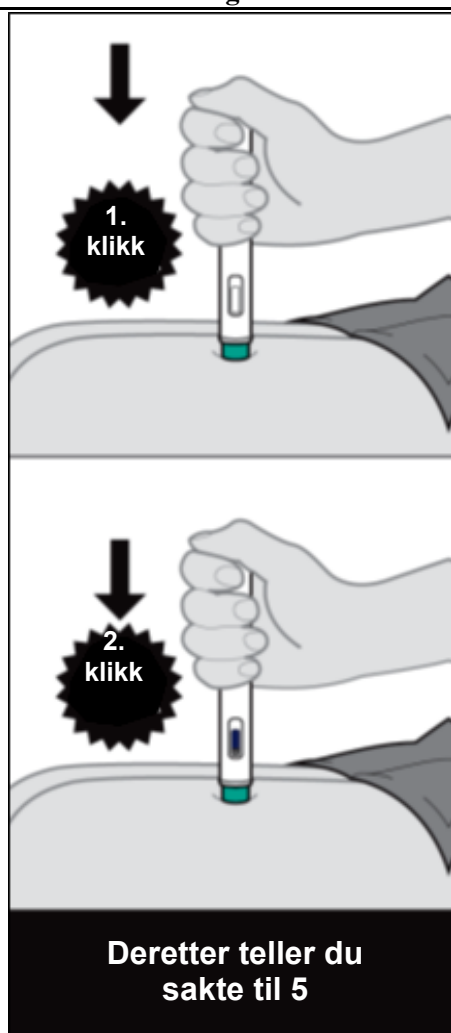
- a. Hold den ferdigfylte pennen med hetten på i den ene hånden. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- Fjern **ikke** hetten før du er klar til å injisere.
 - Berør **ikke** nålen eller nåledekslet. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - Sett **ikke** hetten på den ferdigfylte pennen igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpe gjenstander.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen



Figur I

9. Plasser den ferdigfylte pennen over injeksjonsstedet

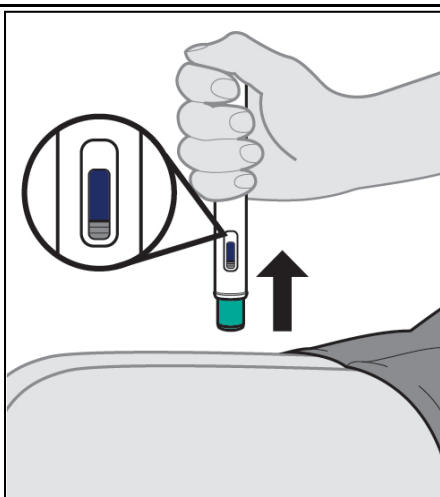
- Hold den ferdigfylte pennen slik at du kan se vinduet.
- Uten å klemme eller strekke huden, plasserer du den ferdigfylte pennen over injeksjonsstedet i 90 graders vinkel.



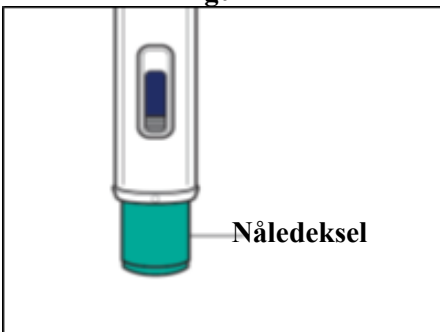
Figur J

10. Gi injeksjonen

- Press den ferdigfylte pennen **hardt** mot huden. Når injeksjonen starter, vil du høre det første høye “klikket” og det blå stempelet vil begynne å fylle vinduet.
 - Fortsett å holde den ferdigfylte pennen hardt mot huden og lytt etter det andre høye “klikket”.
 - Etter at du hører det andre høye “klikket”, fortsetter du å holde den ferdigfylte pennen hardt mot huden og teller sakte til 5 for å sørge for at du injiserer hele dosen.
- Bytt **ikke** posisjon på den ferdigfylte pennen etter at injeksjonen har startet.



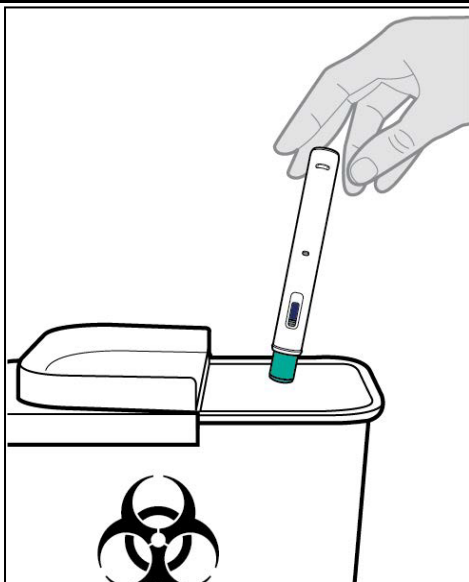
Figur K



Figur L

11. Fjern den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet

- a. Se på den ferdigfylte pennen og sjekk at det blå stempelet med den grå toppen fyller vinduet fullstendig.
 - b. Fjern den ferdigfylte pennen fra huden.
- Etter at du fjerner den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet, vil nålen automatisk bli dekket. Sett **ikke** nålehetten på pennen igjen.
 - Hvis vinduet ikke har blitt helt blått eller hvis legemidlet fortsatt injiseres, betyr dette at du ikke har mottatt en full dose. Ring legen din umiddelbart.
- c. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomullsdott eller gasbind mot stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.
- Bruk **ikke** den ferdigfylte pennen om igjen.
 - Gni **ikke** på injeksjonsstedet.



Figur M

12. Avhending av den ferdigfylte pennen

- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte pennen i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander som anvist av legen, sykepleieren eller apoteket.
 - b. Injeksjonstørket og emballasjen kan kastes i husholdningsavfallet.
- Oppbevar alltid den ferdigfylte pennen og avfallsbeholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Behold dette **pasientkortet** under behandlingen og i 4 måneder etter din siste injeksjon med Yuflyma.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma
3. Hvordan du bruker Yuflyma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot

Yuflyma inneholder de aktive substansene adalimumab, en medisin som virker på din kropps immunsystem (forsvarssystem).

Yuflyma brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitis

Virkestoffet i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Yuflyma betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende medisiner, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Yuflyma kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Yuflyma kan forsinke skaden på leddene forårsaket av den inflammatoriske sykdommen og hjelpe dem med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker rød, flassete og tørre hudområder dekket med sølvaktige skjell. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene og få dem til å krølle seg, bli tykkere og løfte seg opp fra neglebåndsfestet, noe som kan være smertefullt.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne.

Hidrosadenitt

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdommer fra 12 til 17 år.

Yuflyma kan redusere antall kuler og abscesser forårsaker av sykdommen og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en inflammatorisk sykdom i spiserøret. Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdommer fra 6 til 17 år.

Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk sykdom i tykktarmen.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Yuflyma.

Ikke-infeksiøs uveitis

Ikke-infeksiøs uveitt er en inflammatorisk sykdom som påvirker visse deler av øyet. Yuflyma brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med inflammasjon som påvirker baksiden av øyet
- barn med kronisk ikke-infeksiøs uveitt fra 2 års alder med inflammasjon som påvirker forsiden av øyet.

Denne inflammasjonen kan føre til synsreduksjon og/eller nærvær av flyteelementer i øyet (sorte prikker eller linjer som beveger seg i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved å redusere denne inflammasjonen.

Du kan først bli gitt andre medisiner. Hvis du ikke responderer bra nok på disse medisinene, vil du bli gitt Yuflyma.

2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma

Bruk ikke Yuflyma:

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen eller farmasøyten din før du bruker Yuflyma.

Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Yuflyma, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Yuflyma. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Yuflyma. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
 - alvorlige infeksjon i blodet (blodforgiftning)
- I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma en stund.

- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmosse, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Yuflyma hvis du har tuberkulose.
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Yuflyma, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Yuflyma-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
 - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
 - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
 - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Yuflyma forårsake at viruset blir aktivt igjen.
 - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Yuflyma. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multippel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Yuflyma. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Yuflyma.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Yuflyma startes.

- Dersom du ble behandlet med Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Yuflyma som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Yuflyma under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Yuflyma, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Yuflyma.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (kreft som angriper blod og benmarg).
 - Dersom du tar Yuflyma, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Yuflyma. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Yuflyma.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Yuflyma føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Yuflyma brukes.

Andre legemidler og Yuflyma

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må ikke ta Yuflyma sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Yuflyma.
- Snakk med legefør du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Yuflyma bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått Yuflyma under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Yuflyma.
- Yuflyma kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Yuflyma under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Yuflyma.

YUFLYMA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,8 ml dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Yuflyma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Yuflyma for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Yuflyma dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Yuflyma. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Yuflyma gis alene. Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Yuflyma, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av én 80 mg dose (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.
Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Yuflyma annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.

Ikke-infeksiøs uveitis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan også gis alene.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	40 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Yuflyma administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Yuflyma finnes i avsnitt 7 «Yuflyma du injiserer Yuflyma».

Dersom du tar for mye av Yuflyma

Dersom du ved et uhell injiserer Yuflyma oftere enn legen din har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Yuflyma

Dersom du har glemt å ta Yuflyma, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Yuflyma

Beslutningen om å avbryte behandling med Yuflyma bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Yuflyma.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Yuflyma.

Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Yuflyma.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i skjelett og muskulatur

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjoner (inkludert cellulitt og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelssår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner

- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt),
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving

- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- nattesvette
- arr
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkar i huden)
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (oppfovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- Merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden kreft relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Yuflyma har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt legen din eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten [med kanylebeskyttelse](#) oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Yuflyma ferdigfylt sprøyte [med kanylebeskyttelse](#) oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 31 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 31 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yuflyma

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vann for injeksjoner .

Hvordan Yuflyma ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse ser ut og innholdet i pakningen

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sprøyte med kanylebeskyttelse er tilgjengelig som steril oppløsning av 80 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte er en glassprøyte som inneholder oppløsning av adalimumab. I pakningen med 1 ferdigfylt sprøyte følger det med 2 injeksjonstørk (en ekstra).

Yuflyma ferdigfylt sprøyte er en glassprøyte med kanylebeskyttelse som inneholder oppløsning av adalimumab. I pakningen med 1 ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse følger det med 2 injeksjonstørk (en ekstra).

Yuflyma kan være tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Produsent

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ireland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

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

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tlf.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

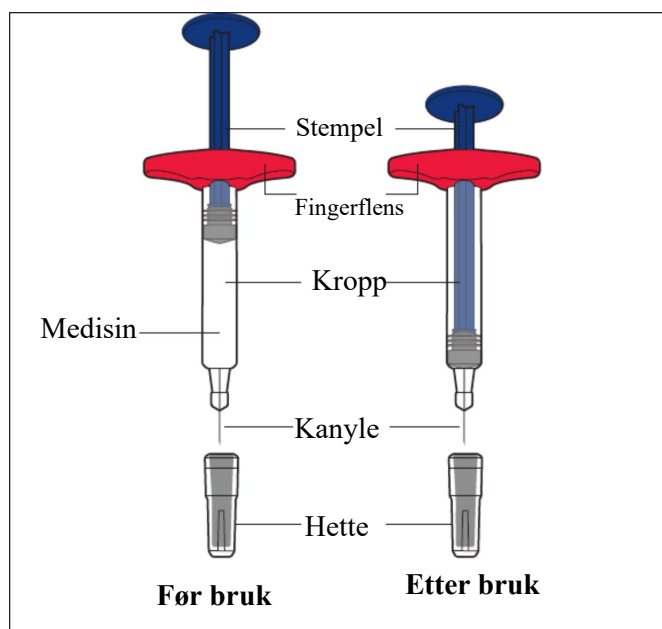
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Yuflyma subkutan (under huden) på deg selv ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt sprøyte til én injeksjon.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte



Figur A

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen er passert.
- har falt på et hardt underlag.

Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

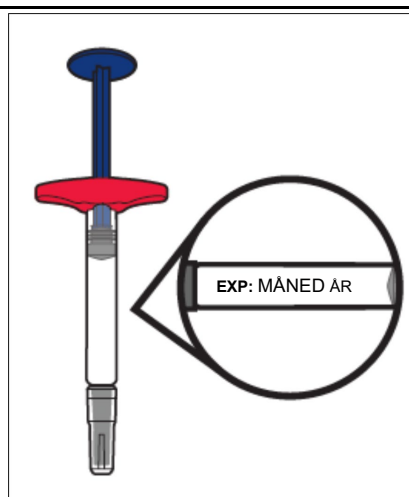
1. Finne frem utstyret til injeksjonen

- Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- Ta 1 ferdigfylt sprøyte ut av kartongen oppbevart i kjøleskapet.
 - Hold på hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten når du fjerner den fra kartongen. Ta ikke på stempelet.
- Sørg for at du har følgende utstyr:

- Ferdigfylt sprøyte
- Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

- Bomullsball eller gasbind
- Plaster
- Spesiell beholder for skarpt avfall



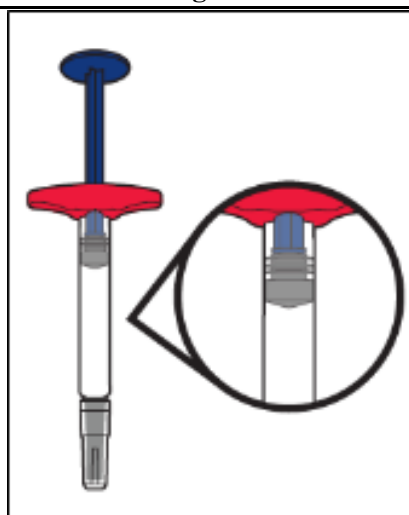
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte sprøyten

- a. Sørg for at du har riktig medisin (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten for den ferdigfylte sprøyten.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

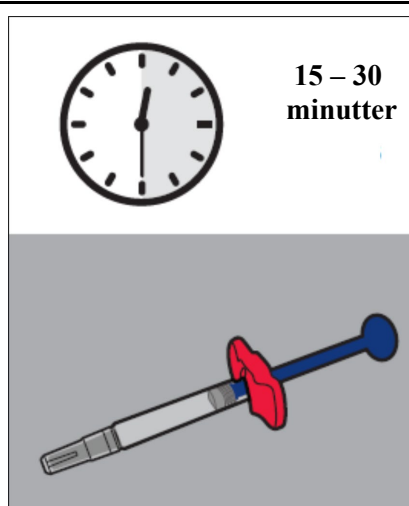
- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.



Figur C

3. Inspiser medisinen

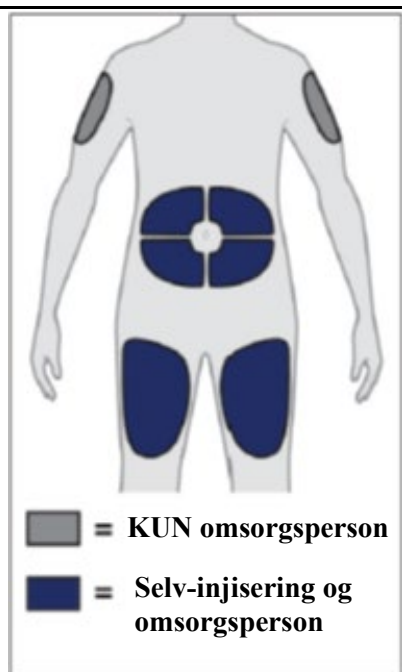
- a. Se på medisinen og bekreft at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er misfarget (gul eller mørk brun), tåkete eller inneholder partikler.
 - Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

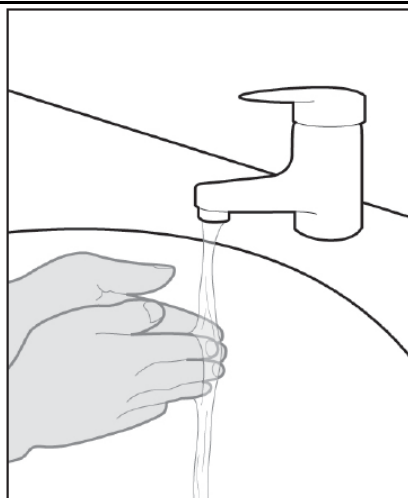
- a. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte sprøyten ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

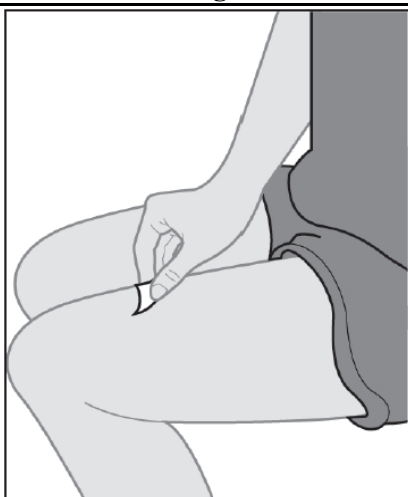
- a. Du kan injisere i:
 - forsiden av lårene dine.
 - magen din, unntatt 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
 - det ytre området av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm (2 tommer) fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
- Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjelllete hudområder eller lesjoner i huden din.
- **Injiser ikke** gjennom klærne dine.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm (1,2 tommer) fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

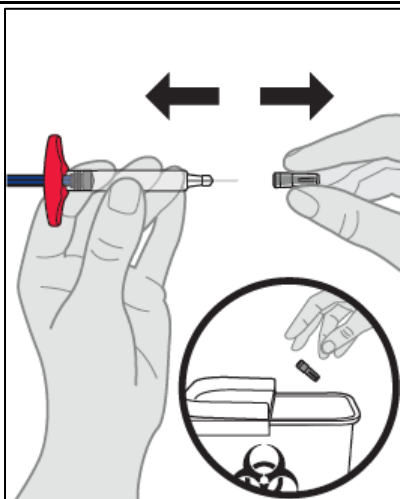
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

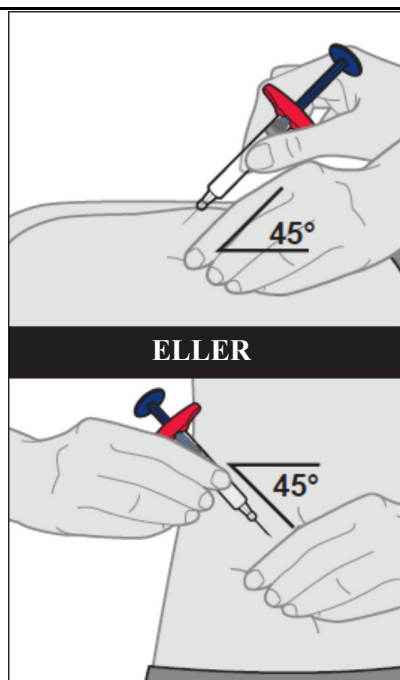
- a. Rengjør injeksjonsstedet med en injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
- b. La huden tørke før du injiserer.
- Ikke Blås eller ta **på injeksjonsstedet** igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

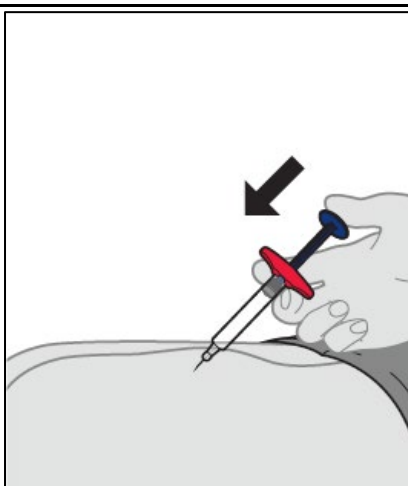
- a. Fjern hetten ved å holde den ferdigfylte sprøyten med én hånd. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- **Fjern ikke** hetten før du er klar til å injisere
 - **Berør ikke** nålen. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpt avfall.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen



Figur I

9. Sett den ferdigfylte sprøyten inn i injeksjonsstedet

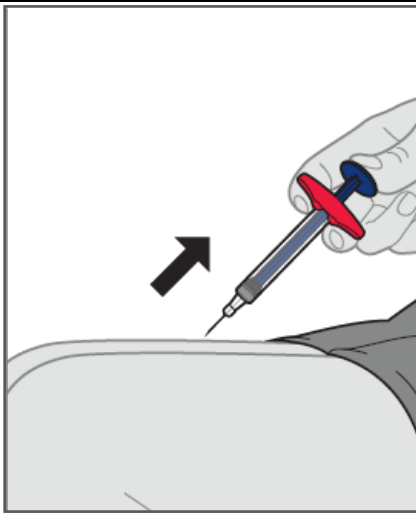
- a. Klyp forsiktig en hudfold på injeksjonsstedet med én hånd.
- b. Mens du holder den ferdigfylte sprøyten, setter du nålen helt inn i hudfolden i 45 graders vinkel ved bruk av en rask og “pilkast”-lignende bevegelse.



Figur J

10. Gi injeksjonen

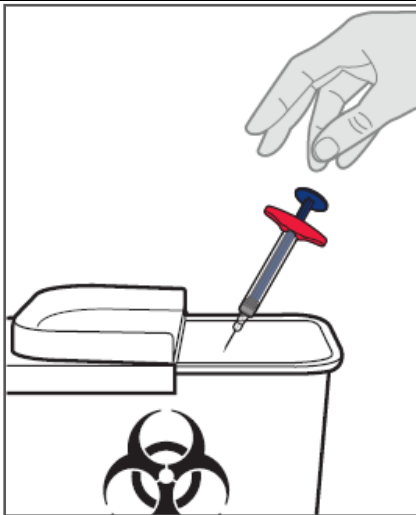
- a. Etter at nålen er satt inn, slipper du hudfolden.
 - b. Trykk stempelet sakte helt ned til all væsken er injisert og sprøyten er tom.
- **Bytt ikke** posisjon på den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.



Figur K

11. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet

- a. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, fjerner du den ferdigfylte sprøyten fra huden i samme vinkel som den ble satt inn.
 - b. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomullsball eller gasbind på stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten om igjen.
 - **Ikke Berør eller** sett hetten på nålen igjen.
 - **Gni ikke** på injeksjonsstedet.

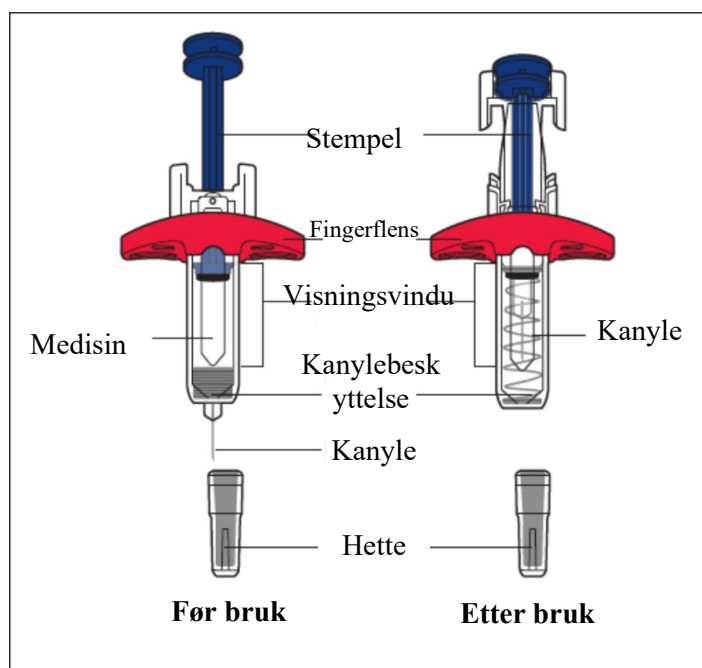


Figur L

12. Kasting den ferdigfylte sprøyten

- **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen.
- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell beholder for skarpt avfall som instruert av legen, sykepleieren eller farmasøyten.
 - b. Injeksjonstørkn og emballasjen kan kastes i husholdningsavfall.
- Hold alltid den ferdigfylte sprøyten og den spesielle beholderen for skarpt avfall borte fra barn.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse



Figur A

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.

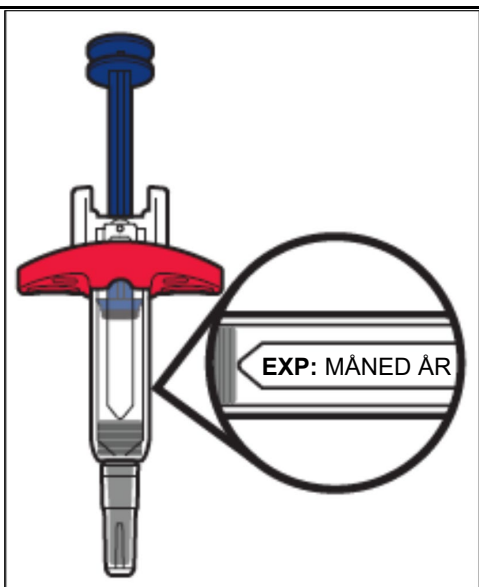
Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Hold Yuflyma borte fra barn.

1. Finne frem utstyret til injeksjonen

- Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- Ta 1 ferdigfylt sprøyte ut av kartongen lagret i kjøleskapet.
 - Hold på hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten når du fjerner den fra kartongen. Ta ikke på stempelet.
- Sørg for at du har følgende utstyr:
 - Ferdigfylt sprøyte
 - Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

 - Bomullsball eller gasbind
 - Plaster
 - Spesiell beholder for skarpt avfall



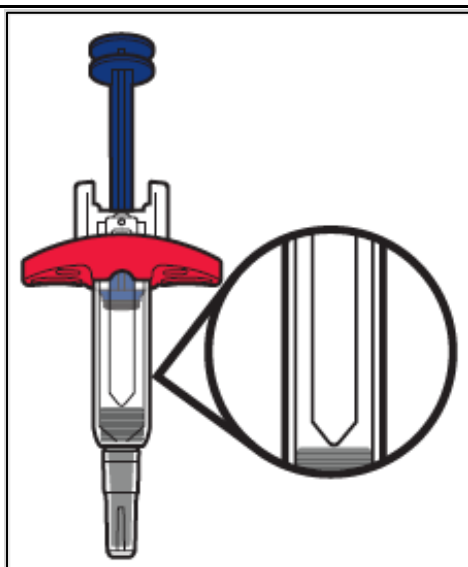
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte sprøyten

- a. Sørg for at du har riktig medisin (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten for den ferdigfylte sprøyten.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

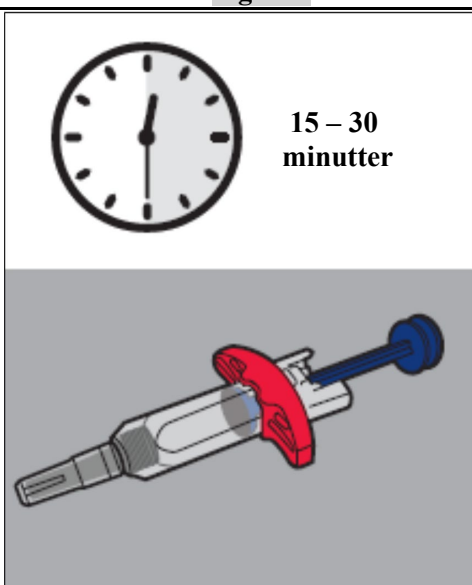
- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.



Figur C

3. Inspiser medisinen

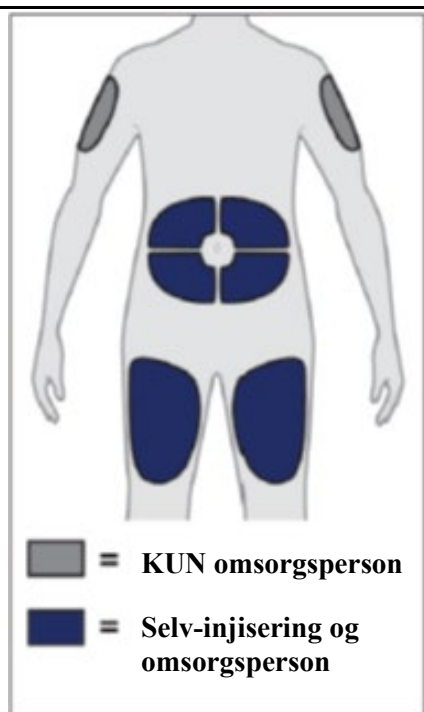
- a. Se på medisinen og bekreft at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er misfarget (gul eller mørk brun), tåkete eller inneholder partikler.
 - Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

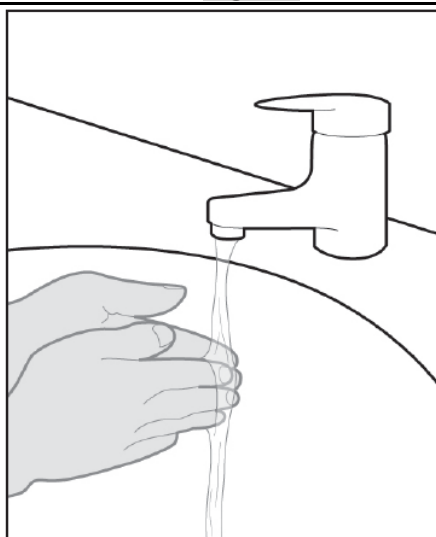
- a. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte sprøyten ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

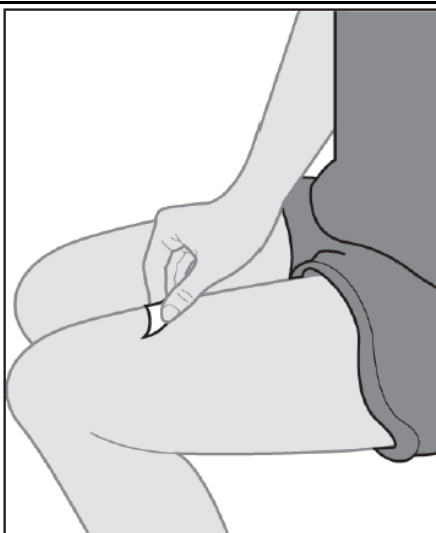
- a. Du kan injisere i:
- forsiden av lårene dine.
 - magen din, unntatt 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
 - det ytre området av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm (2 tommer) fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
 - Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjellete hudområder eller lesjoner i huden din.
 - **Injiser ikke** gjennom klærne dine.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm (1,2 tommer) fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

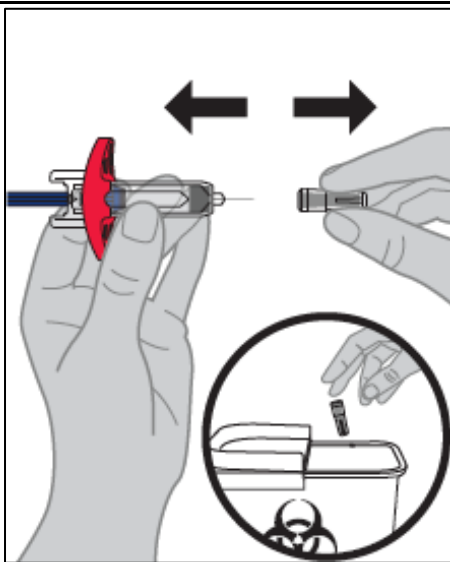
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

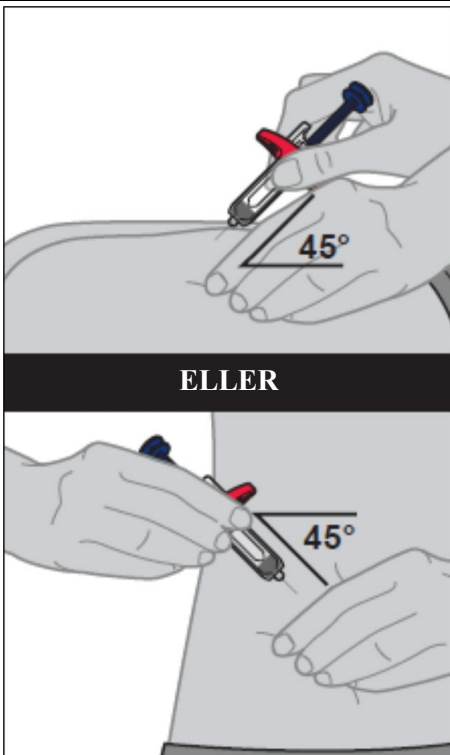
- a. Rengjør injeksjonsstedet med en injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
- b. La huden tørke før du injiserer.
- Blås eller ta **ikke på injeksjonsstedet** igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

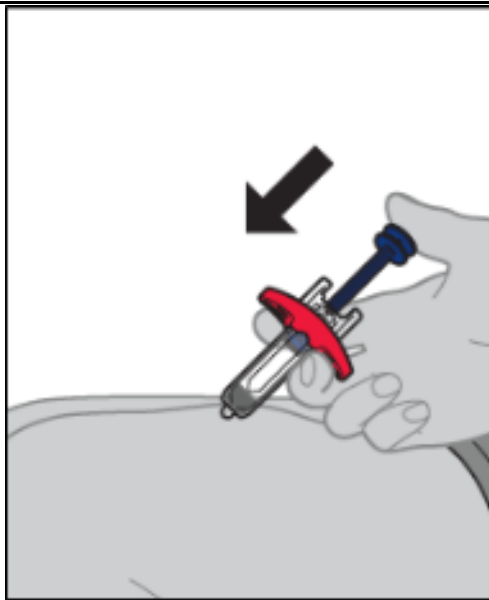
- a. Fjern hetten ved å holde den ferdigfylte sprøyten med én hånd. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- **Fjern ikke** hetten før du er klar til å injisere
 - **Berør ikke** nålen. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpt avfall.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen



Figur I

9. Sett den ferdigfylte sprøyten inn i injeksjonsstedet

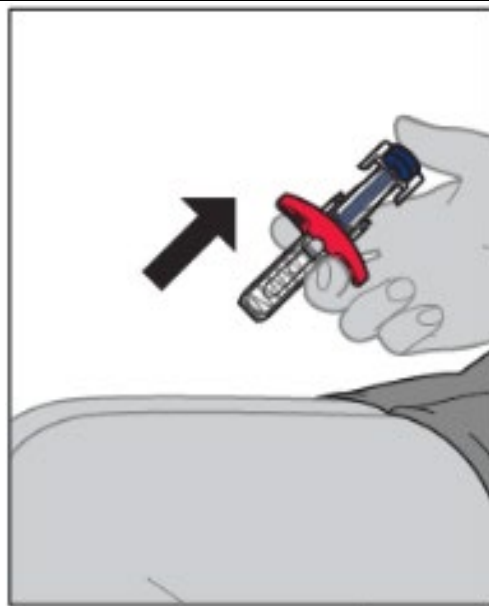
- a. Klyp forsiktig en hudfold på injeksjonsstedet med én hånd.
- b. Mens du holder den ferdigfylte sprøyten, setter du nålen helt inn i hudfolden i 45 graders vinkel ved bruk av en rask og "pilkast"-lignende bevegelse.



Figur J

10. Gi injeksjonen

- a. Etter at nålen er satt inn, slipper du hudfolden.
 - b. Trykk stempelet sakte helt ned til all væsken er injisert og sprøyten er tom.
- **Bytt ikke** posisjon på den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.



Figur K

11. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet

- a. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, må du sakte løfte tommelen din fra stempelet til nålen er fullstendig dekket av nålhetten.
 - b. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomullsball eller gasbind på stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten om igjen.
 - **Gni ikke** på injeksjonsstedet.



Figur L

12. Kasting den ferdigfylte sprøyten

- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell beholder for skarpt avfall som instruert av legen, sykepleieren eller farmasøyten din.
 - b. Injeksjonstørkn og emballasjen kan kastes i husholdningsavfall.
- Hold alltid den ferdigfylte sprøyten og den spesielle beholderen for skarpt avfall borte fra barn.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du begynner å bruke Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Behold dette **pasientkortet** under behandlingen og i 4 måneder etter din siste injeksjon med Yuflyma.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma
3. Hvordan du bruker Yuflyma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot

Yuflyma inneholder virkestoffet, et legemiddel som virker på din kropps immunsystem (forsvarssystem).

Yuflyma brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Revmatoid artritt
- Plakkpsoriasis
- Hidrosadenitt
- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt
- Ikke-infeksiøs uveitt

Virkestoffet i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Yuflyma betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig revmatoid artritt hos voksne. Du kan først bli gitt andre sykdomslindrende legemidler, som metotreksat. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Yuflyma kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progressiv revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Yuflyma kan forsinke skaden på leddene forårsaket av betennelses sykdommen og hjelpe dem med å bevege seg mer fritt.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker rød, flasete og tørre hudområder dekket med sølvaktige skjell. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene og få dem til å krølle seg, bli tykkere og løfte seg opp fra neglebåndsfestet, noe som kan være smertefullt.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne.

Hidrosadenitt

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abscesser) som kan lekke puss. Som oftest påvirkes spesifikke områder av huden, som f.eks. under brystene, i armhulene, innsiden av lårene, lysken og rumpe. Arrdannelse kan også forekomme i berørte områder.

Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitt hos ungdom fra 12 til 17 år.

Yuflyma kan redusere antall kuler og abscesser forårsaker av sykdommen og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelses sykdom i mage-tarmsystemet. Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdommer fra 6 til 17 år.

Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsestilstand i tykktarmen. Yuflyma brukes til å behandle

- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år.

Du kan først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, vil du få Yuflyma.

Ikke-infeksiøs uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet. Yuflyma brukes til å behandle

- voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker baksiden av øyet
- barn med kronisk ikke-infeksiøs uveitt fra 2 års alder med betennelse som påvirker forsiden av øyet.

Denne betennelse kan føre til synsreduksjon og/eller nærvær av flytende i øyet (sorte prikker eller linjer som beveger seg i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved å redusere denne betennelse.

Du kan først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke responderer bra nok på disse legemidlene, vil du bli gitt Yuflyma.

2. Hva du må vite før du bruker Yuflyma

Bruk ikke Yuflyma:

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en alvorlig infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen om du har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom du har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis du har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen eller apoteket før du bruker Yuflyma.

Allergiske reaksjoner

- Dersom du får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Yuflyma, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjoner

- Dersom du har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før du begynner å bruke Yuflyma. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Yuflyma. Denne risikoen kan være større hvis du har problemer med din lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
 - alvorlige infeksjoner i blodet (blodforgiftning)
- I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma en stund.

- Gi beskjed til legen din om du bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmosse, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen din om du har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Hvis du er over 65 år kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Yuflyma. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, trøtthet eller tannproblemer.

Tuberkulose

- Det er veldig viktig at du forteller legen din om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Bruk ikke Yuflyma hvis du har tuberkulose.
 - Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Yuflyma, kommer legen din til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Yuflyma-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** ditt.
 - Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
 - Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom du er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom du har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror du kan være utsatt for å få HBV.
 - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Yuflyma forårsake at viruset blir aktivt igjen.
 - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom du skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at du bruker Yuflyma. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multippel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Yuflyma. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Yuflyma.
 - Spør legen din før du får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Yuflyma startes.

- Dersom du ble behandlet med Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Yuflyma som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Yuflyma under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har lett hjertesvikt og blir behandlet med Yuflyma, må status for din hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om du har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om du skal fortsette med Yuflyma.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis du får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (kreft som angriper blod og benmarg).
 - Dersom du tar Yuflyma, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Yuflyma. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Yuflyma.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNF-blokkere. Dersom du har KOLS, eller er storøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for deg.

Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Yuflyma føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Vaksinasjoner: hvis mulig, bør barnet ditt være oppdatert i henhold til alle vaksinasjoner før Yuflyma brukes.

Andre legemidler og Yuflyma

Snakk med legen din eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må ikke ta Yuflyma sammen med legemidler som inneholder de følgende virkestoffene på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

- Du bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Yuflyma.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Yuflyma bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått Yuflyma under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Yuflyma.
- Yuflyma kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet ditt og annet helsepersonell om din bruk av Yuflyma under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Yuflyma.

YUFLYMA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 0,8 ml dose, og er. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Yuflyma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Yuflyma for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Yuflyma dersom du trenger en annen dose.

Revmatoid artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	40 mg annenhver uke	Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Yuflyma. Hvis legen din bestemmer at metotreksat ikke er egnet, kan Yuflyma gis alene. Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Yuflyma, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg Yuflyma hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Dersom du har en utilstrekkelig respons kan legen din øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av én 80 mg dose (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsetter du med en dose på 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, som forskrevet av legen din.	Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.
Ungdom fra 12 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver som starter fra en uke senere.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Yuflyma annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en første dose på 80 mg (en 80 mg injeksjon), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.

Ulcerøs kolitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 160 mg (to 80 mg injeksjoner på én dag eller én 80 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er vanlig dose 80 mg annenhver uke.	Du bør fortsette å ta den vanlige dosen av Yuflyma selv etter fylte 18 år.
Ikke-infeksiøs uveitt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Voksne	Første dose på 80 mg (én 80 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen.	Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Yuflyma. Yuflyma kan også gis alene.
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.
Barn og ungdom fra 2 år som veier under 30 kg	40 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.

Bruksmåte

Yuflyma gis ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Yuflyma finnes i avsnitt 7 «Hvordan du injiserer Yuflyma».

Dersom du tar for mye av Yuflyma

Dersom du ved et uhell injiserer Yuflyma oftere enn legen eller apoteket har fortalt deg, kontakt legen eller apoteket og fortell at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Yuflyma

Dersom du har glemt å ta Yuflyma, skal du sette neste dose så snart du husker det. Deretter kan du sette neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Yuflyma

Beslutningen om å avbryte behandling med Yuflyma bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake hvis du slutter å bruke Yuflyma.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Yuflyma.

Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger, eller hevelse i føttene

Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Yuflyma.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- magessmerter
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i skjelett og muskulatur

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjoner (inkludert cellulitt og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelssår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner

- godartede svulster
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mage-tarmblødning
- dyspepsi (fordøyelsesbesvær, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket sårheling

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)
- nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt),
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving

- nevropati (nerveforstyrrelser)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokkade av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- nattesvette
- arr
- unormalt muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkar i huden)
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkluderer diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (oppfovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med betennelse)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- Merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden kreft relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer vanligvis som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Yuflyma har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall blodplater

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i den ytre kartongen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Yuflyma ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i en periode på maksimum 31 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må pennen brukes innen 31 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen første gang tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yuflyma

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glysin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker .

Hvordan Yuflyma ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen

Yuflyma 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som steril oppløsning av 80 mg adalimumab oppløst i 0,8 ml oppløsning.

Yuflyma ferdigfylt penn er til engangsbruk og er et nålbasert injeksjonssystem med automatiserte funksjoner. Det er et vindu på hver side av pennen hvor du kan se Yuflyma-oppløsningen på innsiden av pennen.

Yuflyma ferdigfylt penn er tilgjengelig i pakninger som inneholder:

- 1 ferdigfylt penn for pasientbruk med 2 alkoholblokker (1 ekstra)
- 3 ferdigfylte penner for pasientbruk med 4 alkoholblokker (1 ekstra)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Yuflyma kan være tilgjengelig som ferdigfylt sprøyte og/eller ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ireland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tlf.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

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

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

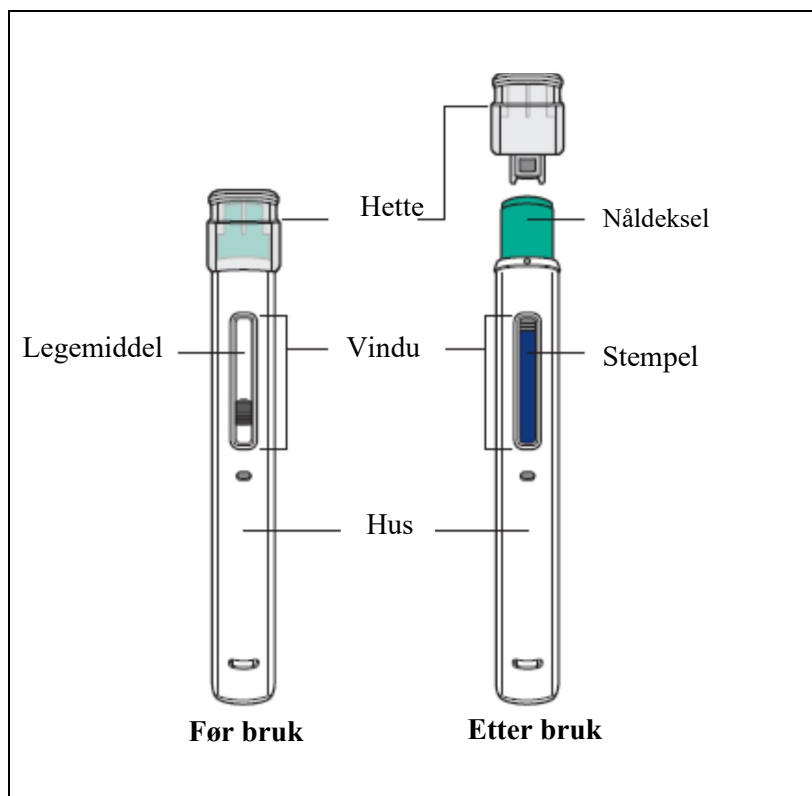
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Hvordan du injiserer Yufluma

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Yuflyma subkutan på deg selv ved bruk av den ferdigfylte pennen. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleieren eller apoteket vil forklare deg hvordan du skal injisere på deg selv.
- Ikke forsøk å injisere på deg selv før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk hver ferdigfylte penn kun til én injeksjon.

Yuflyma ferdigfylt penn



Figur A

Bruk ikke den ferdigfylte pennen hvis:

- den er sprukket eller skadet
- utløpsdatoen har passert.
- den har falt på et hardt underlag.

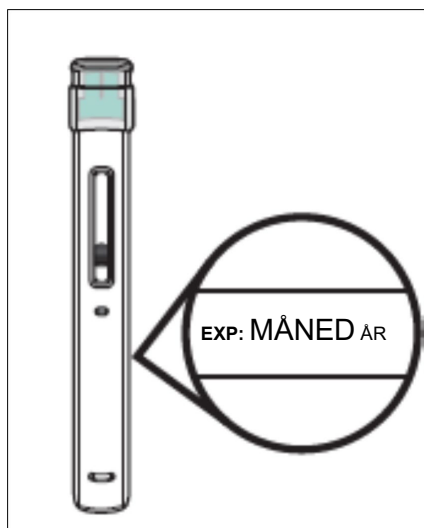
Fjern ikke hetten før du er klar til å injisere. Oppbevar Yuflyma utilgjengelig for barn.

1. Samle inn utstyret til injeksjonen

- Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- Ta 1 ferdigfylt penn ut av kartongen lagret i kjøleskapet.
- Sørg for at du har følgende utstyr:
 - Ferdigfylt penn
 - 1 Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

- Bomullsdott eller gasbind
- Plaster
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



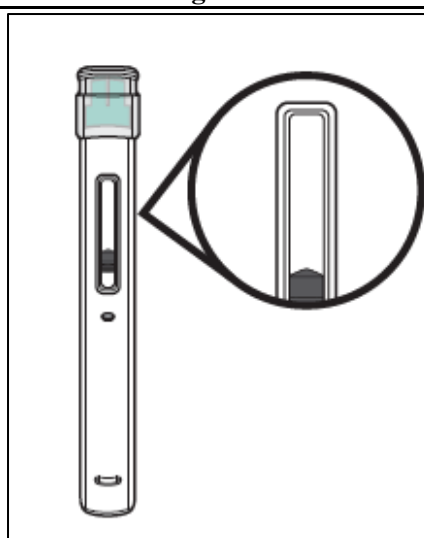
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte pennen

- a. Sjekk at du har riktig legemiddel (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte pennen og sjekk at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte pennen.

Bruk ikke den ferdigfylte pennen hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- den har falt på et hardt underlag.



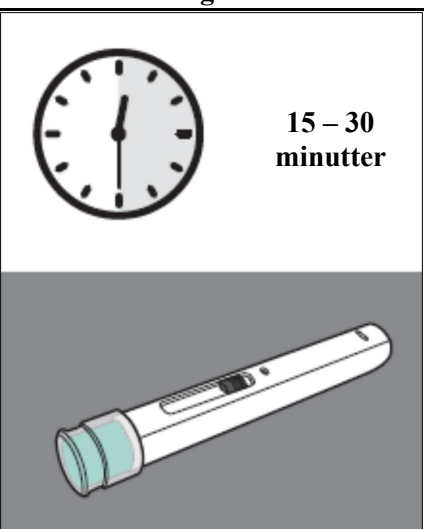
Figur C

3. Inspiser legemidlet.

- a. Se på legemidlet og sjekk at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.

Bruk ikke den ferdigfylte pennen hvis væsken er:

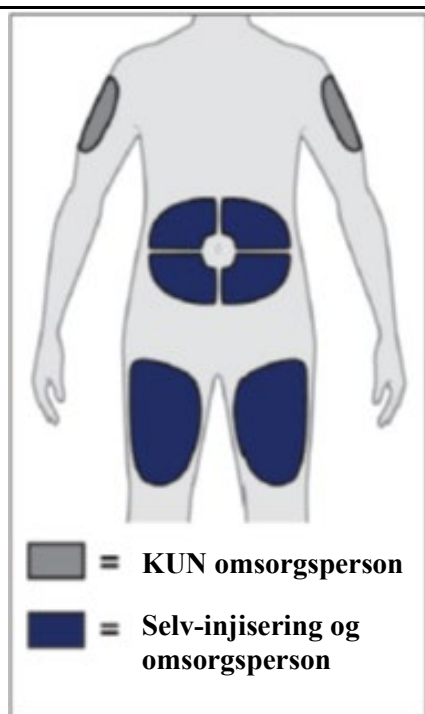
- misfarget (gul eller mørk brun), uklar eller inneholder partikler.
- Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

- a. La den ferdigfylte pennen ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte pennen ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

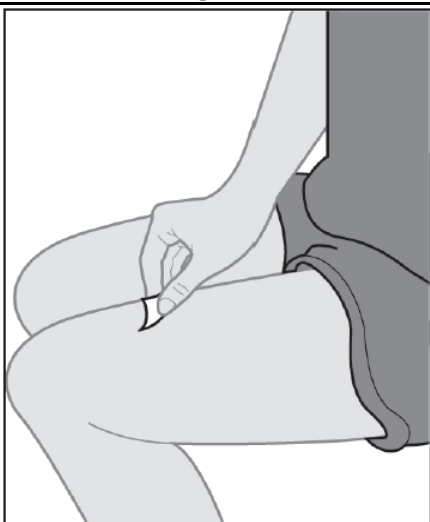
- a. Du kan injisere på:
 - forsiden av lårene.
 - magen, unntatt 5 cm rundt navlen.
 - yttersiden av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjellete hudområder eller lesjoner i huden.
- **Injiser ikke** gjennom klærne.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

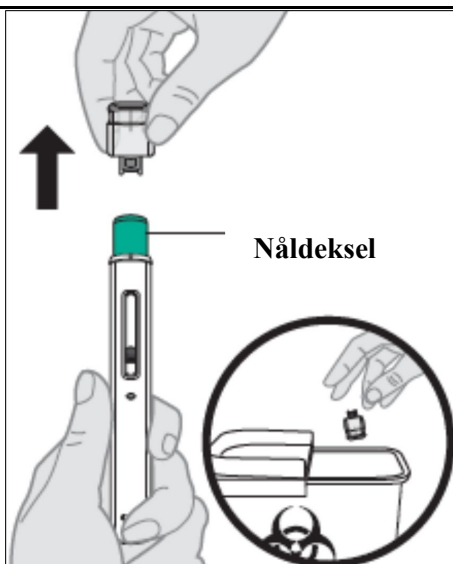
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

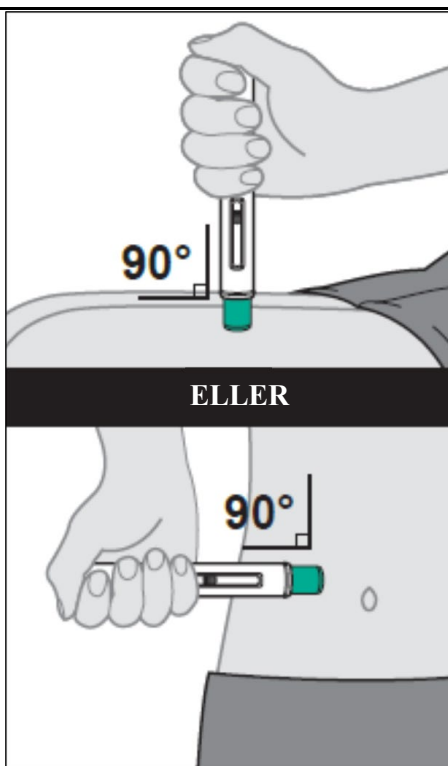
- a. Rengjør injeksjonsstedet med et injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
- b. La huden tørke før du injiserer.
- Ikke blås eller ta **på injeksjonsstedet** igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

- a. Hold den ferdigfylte pennen med hetten på i den ene hånden. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- **Fjern ikke** hetten før du er klar til å injisere.
 - **Berør ikke** nålen eller nåledekslet. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte pennen igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpe gjenstander.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen



Figur I

9. Plasser den ferdigfylte pennen over injeksjonsstedet.

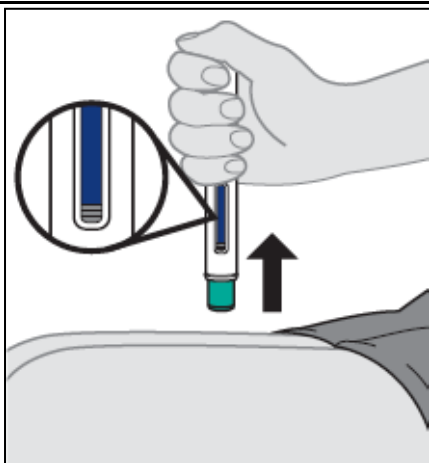
- a. Hold den ferdigfylte pennen slik at du kan se vinduet.
- b. Uten å klemme eller strekke huden, plasserer du den ferdigfylte pennen over injeksjonsstedet i 90 graders vinkel.



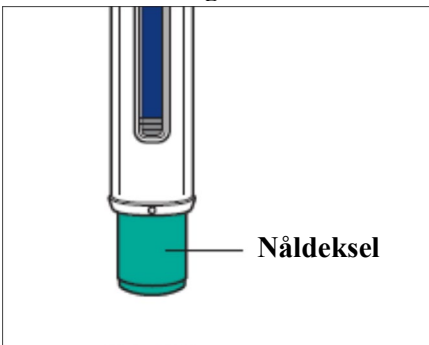
Figur J

10. Gi injeksjonen

- Press den ferdigfylte pennen **hardt** mot huden. Når injeksjonen starter, vil du høre det første høye “klikket” og det blå stempelet vil begynne å fylle vinduet.
 - Fortsett å holde den ferdigfylte pennen hardt mot huden og lytt etter det andre høye “klikket”.
 - Etter at du hører det andre høye “klikket”, fortsetter du å holde den ferdigfylte pennen hardt mot huden og teller sakte til 5 for å sørge for at du injiserer hele dosen.
- Bytt ikke** posisjon på den ferdigfylte pennen etter at injeksjonen har startet.



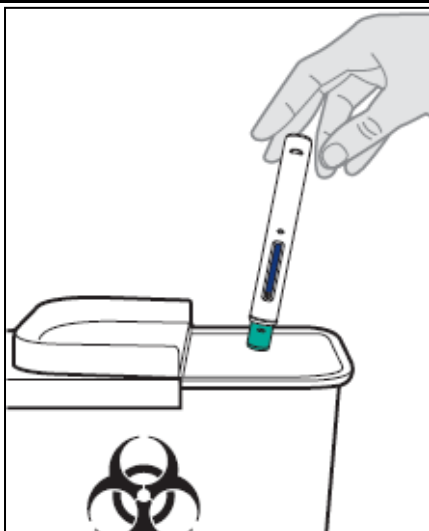
Figur K



Figur L

11. Fjern den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet

- a. Se på den ferdigfylte pennen og sjekk at det blå stempelet med den grå toppen fyller vinduet fullstendig.
- b. Fjern den ferdigfylte pennen fra huden.
 - Etter at du fjerner den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet, vil nålen automatisk bli dekket. **Sett ikke** nålhetten på pennen igjen.
 - Hvis vinduet ikke har blitt helt blått eller hvis legemidlet fortsatt injiseres, betyr dette at du ikke har mottatt en full dose. Ring legen din umiddelbart.
- c. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomulldott eller gasbind mot stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.
 - **Bruk ikke** den ferdigfylte pennen om igjen.
 - **Gni ikke** på injeksjonsstedet.



Figur M

12. Avhending av den ferdigfylte pennen

- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte pennen i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander som anvis av legen, sykepleieren eller apoteket.
- b. Injeksjonstørket og emballasjen kan kastes i husholdningsavfallet.
 - Oppbevar alltid den ferdigfylte pennen og avfallsbeholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et **pasientkort** som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før barnet ditt begynner å bruke Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Ha dette **pasientkortet** på deg eller barnet ditt.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt.
- Kontakt legen din eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Yuflyma
3. Hvordan du bruker Yuflyma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Yuflyma er og hva det brukes mot

Yuflyma inneholder de aktive substansene adalimumab.

Yuflyma brukes til å behandle betennelsessykdommene beskrevet under:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt
- Entesittrelatert artritt
- Pediatrisk plakkpsoriasis
- Pediatrisk Crohns sykdom
- Pediatrisk uveitt

Virkestoffet i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til et spesifikt mål i kroppen.

Målet til adalimumab er et protein som kalles tumornekrosefaktor (TNF α), som er involvert i immunforsvaret. Ved betennelsessykdommene ovenfor foreligger det i økte nivåer. Ved å feste seg til TNF α , senker Yuflyma betennelsesprosessen ved disse tilstandene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis først oppstår i barndommen.

Yuflyma brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse

legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Yuflyma for å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.

Legen din vil avgjøre om Yuflyma bør brukes sammen med metotreksat eller alene.

Entesittrelatert artritt

Entesittrelatert artritt er en inflammatorisk sykdom i leddene og steder hvor sener sammenføyes med ben.

Yuflyma brukes til å behandle entesittrelatert artritt hos pasienter over 6 år. Det kan hende barnet ditt først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Yuflyma for å behandle entesittrelatert artritt.

Pediatrik plakksoriasis

Plakksoriasis er en hudsykdom som forårsaker rød, flassete og tørre hudområder dekket med sølvaktige skjell. Plakksoriasis kan også påvirke neglene og få dem til å krølle seg, bli tykkere og løfte seg opp fra neglebåndsfestet, noe som kan være smertefullt. Psoriasis antas å skyldes et problem med kroppens immunforsvar som fører til en økt produksjon av hudceller.

Yuflyma brukes til å behandle alvorlig kronisk plakksoriasis hos barn og ungdommer fra 4 til 17 år hvor topisk behandling og fototerapi enten ikke har fungert godt eller ikke er egnet.

Pediatrik Crohns sykdom

Crohns sykdom er en inflammatorisk sykdom i spiserøret.

Yuflyma brukes til å behandle moderat til alvorlig Crohns sykdom hos barn og ungdommer fra 6 til 17 år.

Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Yuflyma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Pediatrik uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en inflammatorisk sykdom som påvirker visse deler av øyet.

Yuflyma brukes til å behandle barn med kronisk ikke-infeksiøs uveitt fra 2 års alder med inflammasjon som påvirker forsiden av øyet.

Denne inflammasjonen kan føre til synsreduksjon og/eller nærvær av flyteelementer i øyet (sorte prikker eller linjer som beveger seg i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved å redusere denne inflammasjonen.

Det kan hende barnet ditt først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke virker godt nok, vil barnet ditt få Yuflyma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Yuflyma

Bruk ikke Yuflyma:

- Dersom barnet ditt er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- Dersom barnet ditt har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner (se «Advarsler og forsiktighetsregler»). Det er viktig at du informerer legen din om barnet ditt har symptomer på infeksjon, som f.eks. feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom barnet ditt har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen din hvis barnet ditt har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen eller farmasøyten før barnet ditt får Yuflyma.

Allergiske reaksjoner

- Dersom barnet ditt får allergiske reaksjoner med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Yuflyma, men kontakte legen din umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjoner

- Dersom barnet ditt har en infeksjon, inkludert langtidsinfeksjon eller en infeksjon i én del av kroppen (f.eks. leggsår) må du snakke med legen din før barnet ditt begynner å bruke Yuflyma. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens han/hun behandles med Yuflyma. Denne risikoen kan være større hvis barnet ditt har problemer med sin lungefunksjon. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier
 - alvorlige infeksjon i blodet (blodforgiftning)

I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen din dersom barnet ditt får symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma en stund.

- Gi beskjed til legen om barnet ditt bor eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner (f.eks. histoplasmos, koksidioidomykose eller blastomykose) er veldig vanlig.
- Gi beskjed til legen om barnet ditt har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.
- Barnet ditt og hans/hennes lege bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens barnet ditt blir behandlet med Yuflyma. Det er viktig at du forteller legen det dersom barnet ditt får symptomer på infeksjoner, f.eks. feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av tuberkulose hos pasienter under behandling med Yuflyma, kommer legen din til å undersøke om barnet ditt har tegn eller symptomer på tuberkulose før Yuflyma-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk vurdering som vil inkludere barnets sykdomshistorie og passende screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i **pasientkortet** til barnet ditt.
 - Det er veldig viktig at du forteller legen din om barnet ditt noensinne har hatt tuberkulose, eller om barnet ditt har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Dersom barnet ditt har tuberkulose, skal det ikke få Yuflyma.

- Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om barnet ditt har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose.
- Dersom symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, energitap, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen må du fortelle legen din om det straks.

Hepatitt B

- Gi beskjed til legen din dersom barnet ditt er bærer av hepatitt B-virus (HBV), dersom han/hun har aktiv HBV-infeksjon, eller hvis du tror han/hun kan være utsatt for å få HBV.
 - Legen din bør teste deg for HBV. Hos personer som er bærere av HBV kan Yuflyma forårsake at viruset blir aktivt igjen.
 - I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis barnet ditt tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV være livstruende.

Operasjon eller inngrep i tennene

- Dersom barnet ditt skal opereres eller ha inngrep i tennene skal du si fra til legen din at barnet ditt bruker Yuflyma. Legen din kan anbefale å avbryte behandlingen med Yuflyma midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en demyeliniserende sykdom (en sykdom som påvirker det isolerende laget rundt nervene, som multippel sklerose), vil legen avgjøre om han/hun kan bruke Yuflyma. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom barnet ditt opplever symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksinasjoner

- Enkelte vaksiner kan forårsake infeksjoner og bør ikke tas under behandling med Yuflyma.
 - Spør legen din før barnet ditt får vaksiner.
 - Det anbefales at barn, hvis mulig, vaksineres som planlagt i henhold til alderen før behandling med Yuflyma startes.
 - Dersom barnet ditt ble behandlet med Yuflyma under graviditet, kan hennes spedbarn ha større risiko for å få en slik infeksjon inntil omtrent fem måneder etter siste dose Yuflyma som hun mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell at barnet ditt brukte Yuflyma under graviditeten, slik at de kan vurdere når hennes barn burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom barnet ditt har lett hjertesvikt og blir behandlet med Yuflyma, må status for hans/hennes hjertesvikt overvåkes nøye av legen. Det er viktig å fortelle legen din om barnet ditt har hatt eller har en alvorlig hjertetilstand. Dersom han/hun utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (f.eks. tungpustethet, hovne føtter) skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din vil avgjøre om barnet ditt skal fortsette med Yuflyma.

Feber, blåmerker, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok av de blodlegemene som forhindrer infeksjoner eller stopper blødninger. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes. Kontakt lege snarest hvis barnet ditt får feber som ikke forsvinner, får blåmerker eller blør svært lett eller ser svært blek ut.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer kreft hos barn og voksne som får Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få lymfom (kreft som angriper lymfesystemet) og leukemi (kreft som angriper blod og benmarg).
 - Dersom barnet ditt tar Yuflyma, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man sett en sjelden og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Yuflyma. Noen av disse pasientene ble også behandlet med azatioprin eller 6-merkaptopurin.
 - Fortell legen din dersom barnet ditt tar azatioprin eller 6-merkaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Tilfeller av ikke-melanom hudkreft har blitt sett hos pasienter som får Yuflyma.
 - Fortell legen din hvis nye hudlesjoner (unormale forandringer på huden) viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende hudlesjoner forandrer seg.
- Andre krefttyper enn lymfomer er sett hos pasienter som hadde en bestemt type lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og som fikk behandling med andre TNFblokkere. Dersom barnet ditt har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF-blokker passer for barnet ditt.

Autoimmune sykdommer

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Yuflyma føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Andre legemidler og Yuflyma

Snakk med legen din eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Barnet ditt må ikke ta Yuflyma sammen med legemidler som inneholder virkestoffene:

- anakinra
- abatacept

Yuflyma kan tas sammen med:

- metotreksat
- visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (f.eks. sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid og gullpreparater til injeksjon)
- steroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Hvis du har spørsmål, kontakt legen din.

Graviditet og amming

- Barnet ditt bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruken i minst 5 måneder etter siste behandling med Yuflyma.
- Snakk med legen til barnet ditt før hun tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid, tror at hun kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Yuflyma bør kun brukes under graviditet dersom det er nødvendig.
- I henhold til en studie på gravide var det ingen større risiko for fosterskader når moren hadde fått Yuflyma under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått Yuflyma.

- Yuflyma kan brukes under amming.
- Dersom barnet ditt bruker Yuflyma under graviditet, kan spedbarnet hennes ha en høyere risiko for å få en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om ditt barns bruk av Yuflyma under graviditeten før spedbarnet vaksineres. For mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler».

Kjøring og bruk av maskiner

Yuflyma kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Yuflyma.

YUFLYMA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 0,2 ml dose, dvs. så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Yuflyma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apotek har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalte doser med Yuflyma for hvert godkjent bruksområde er vist i tabellen under. Legen din kan forskrive en annen styrke av Yuflyma dersom barnet ditt trenger en annen dose.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Entesittrelatert artritt		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn, ungdom og voksne fra 6 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Ikke aktuelt
Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg	20 mg annenhver uke	Ikke aktuelt

Pediatrisk plakkpsoriasis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt
Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg	Første dose på 20 mg, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Ikke aktuelt

Pediatrisk Crohns sykdom		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer	Første dose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen til barnet ditt forskrive en første dose på 160 mg, etterfulgt av 80 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.	Legen til barnet ditt kan øke dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.
Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg	Første dose på 40 mg, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Dersom det er behov for en raskere respons, kan legen forskrive en første dose på 80 mg, etterfulgt av 40 mg to uker senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.	Legen til barnet ditt kan øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Ikke-infeksiøs uveitis		
Alder eller kroppsvekt	Hvor mye og hvor ofte du skal ta?	Merknader
Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg	20 mg annenhver uke	Legen kan forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 20 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.
Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer	40 mg annenhver uke	Legen din kan forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen på 40 mg annenhver uke. Det anbefales å bruke Yuflyma sammen med metotreksat.

Metode og administrasjonsmåte

Yuflyma administreres (gis) ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner om hvordan du injiserer Yuflyma finnes i avsnitt 7 «Yuflyma du injiserer Yuflyma».

Dersom du tar for mye av Yuflyma

Dersom du ved et uhell injiserer Yuflyma oftere enn legen har forskrevet, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen til

legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Yuflyma

Dersom du glemmer å gi barnet ditt en injeksjon, skal du injisere neste dose Yuflyma så snart du husker det. Deretter gir du barnet ditt neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Yuflyma

Beslutningen om å avbryte behandling med Yuflyma bør diskuteres med legen din. Barnets symptomer kan komme tilbake hvis han/hun slutter å bruke Yuflyma.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Noen kan imidlertid være alvorlige og kreve behandling. Bivirkninger kan oppstå i minst 4 måneder etter siste injeksjon med Yuflyma.

Gi beskjed til legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon
- hovent ansikt, hender, føtter
- puste-, svelgebesvær
- kortpustethet i forbindelse med fysisk aktivitet eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene

Gi beskjed til legen din så raskt som mulig dersom du merker noe av dette

- tegn på infeksjoner, som feber, uvelhet, sår, tannproblemer, svie ved vannlating
- følelse av svakhet eller tretthet
- hoste
- prikking
- nummenhet
- dobbeltsyn
- svakhet i armer eller bein
- en kul eller åpent sår som ikke gror
- tegn og symptomer på blodsykdommer som f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med Yuflyma.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, hevelse, rødme eller kløe)
- luftveisinfeksjon (inkludert forkjølelse, rennende nese, bihulebetennelse, lungebetennelse)
- hodepine
- smerter i buken
- kvalme og oppkast
- utslett
- smerter i skjelett og muskulatur

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa)
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjoner (inkludert cellulitt og helvetesild)
- øreinfeksjon
- munninfeksjon (inkludert tanninfeksjoner og forkjølelsessår)
- infeksjoner i forplantningskanal
- urinveisinfeksjon
- soppinfeksjon
- leddinfeksjoner
- godartede tumorer
- hudkreft
- allergiske reaksjoner (inkludert sesongallergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inkludert depresjon)
- angst
- søvnvansker
- sanseforstyrrelser som kribling, prikking eller nummenhet
- migrene
- kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina)
- synsforstyrrelser
- øyeinfeksjon
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye
- følelse av svimmelhet eller av å spinne
- følelse av at hjertet slår raskt
- høyt blodtrykk
- rødme
- blodansamling utenfor blodårer (hematom)
- hoste
- astma
- kortpusthet
- mageblødning
- dyspepsi (forstyrrelser i øvre mage-tarm-kanal, dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann)
- sure oppstøt
- sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn)
- kløe
- kløende utslett
- blåmerke
- hudbetennelse (som eksem)
- brekking av fingernegl og tånegl
- økt svette
- hårtap
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis
- muskelkramper
- blod i urin
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hevelse)
- feber
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke
- svekket heling

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar)

- nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt),
- øyebetennelser
- bakterieinfeksjoner
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen)
- kreft
- kreft som påvirker lymfesystemet
- melanom
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som sarkoidose)
- vaskulitt (betennelse i blodårene)
- skjelving
- nevropati (forstyrrelser av nerver)
- slag
- hørseltap, øresus
- følelse av at hjertet slår uregelmessig
- hjerteproblemer som forårsaker andpustenhet eller hevelse i ankler
- hjerteinfarkt
- en utposning på veggen av en stor pulsåre, betennelse og blodpropp i en blodåre, blokada av et blodkar
- lungesykdom som forårsaker andpustenhet (inkludert betennelse)
- lungeemboli (blodpropp i en blodåre i lungene)
- pleuravæske (unormal samling av væske i lungesekken)
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg
- svelgeproblemer
- opphovnet ansikt
- betennelse i galleblæren, gallestein
- fettlever
- nattesvette
- arr
- unormal muskeltap
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer)
- søvnforstyrrelser
- impotens
- betennelser

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg)
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk
- multipel sklerose
- nerveforstyrrelser (som betennelse på øyenervene og Guillain-Barré syndrom som kan forårsake muskelsvakhet, unormale sanseinntrykk, prikking i armene og overkroppen)
- hjertet slutter å pumpe
- lungefibrose (arrdannelse i lungene)
- hull på tarmen (perforasjon)
- hepatitt
- reaktivering av hepatitt B
- autoimmun hepatitt (leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunforsvar)
- kutan vaskulitt (betennelse i blodkar i huden)
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett)
- ansiktsødem (oppfovnet ansikt) i forbindelse med allergiske reaksjoner
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokalisert opphovning av huden)
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelig data)

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig)
- Merkelcellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden kreft relatert til infeksjon med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- leversvikt
- forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (forekommer som hudutslett ledsaget med muskelsvakhet)
- vektøkning (for de fleste pasientene var vektøkningen liten)

Noen bivirkninger som er observert med Yuflyma har ikke symptomer og kan bare vises gjennom blodprøver. Disse er:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for røde blodlegemer
- forhøyede lipider i blod
- forhøyede leverenzymmer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høye blodverdier for hvite blodlegemer
- lave blodverdier for blodplater
- forhøyet urinsyre i blod
- unormale blodverdier for natrium
- lave blodverdier for kalsium
- lave blodverdier for fosfat
- høyt blodsukker
- høye blodverdier for laktatdehydrogenase
- tilstedeværelse av autoantistoffer i blod
- lavt kaliumnivå i blodet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve)

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater

Melding av bivirkninger

Kontakt legen din eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yuflyma

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten/blisteret/esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte sprøyten oppbevares i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (f.eks. når du er på reise) kan en enkelt Yuflyma ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 31 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur **må sprøyten brukes innen 31 dager eller kastes**, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når sprøyten først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen din eller på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yuflyma

Virkestoffet er adalimumab.

Hjelpestoffer er eddiksyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vann for injeksjoner .

Hvordan Yuflyma ferdigfylt sprøyte med kanylebeskyttelse i pakningen

Yuflyma 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sprøyte er tilgjengelig som steril oppløsning av 20 mg adalimumab oppløst i 0,2 ml oppløsning.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte er en glasssprøyte som inneholder oppløsning av adalimumab.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig i pakning med 2 ferdigfylte sprøyter og 2 injeksjonsstørk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Produsent

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ireland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Tyskland

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Frankrike

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tlf.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

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

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

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

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
PharmaKERN Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

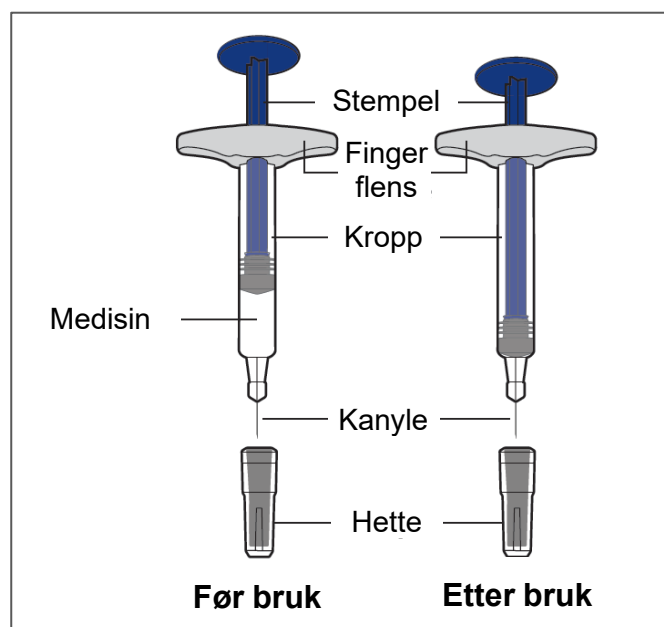
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

- Følgende instruksjoner forklarer hvordan du skal sette Yuflyma subkutan på barnet ditt ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Les først instruksjonene nøye og følg dem deretter steg for steg.
- Legen din, sykepleier eller farmasøyt på apotek vil forklare deg hvordan du skal injisere.
- Ikke forsøk å injisere på barnet ditt før du er sikker på at du forstår hvordan du skal forberede og sette injeksjonen.
- Etter nødvendig opplæring kan barnet ditt sette injeksjonen selv, eller en annen person, f.eks. et familiemedlem eller en venn kan sette den.
- Bruk kun hver ferdigfylt sprøyte til én injeksjon.

Yuflyma ferdigfylt sprøyte



Figur A

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen er passert.
- har falt på et hardt underlag.

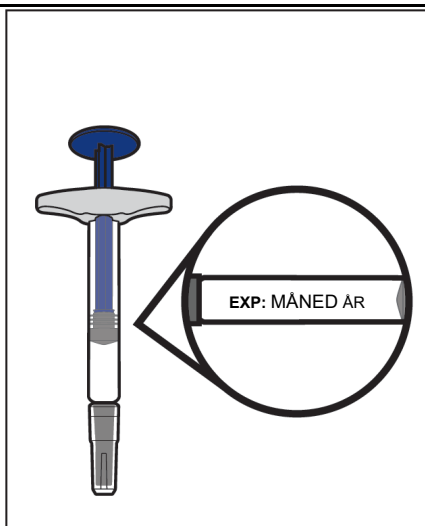
Ikke fjern kanylehetten før rett før du skal sette en injeksjon. Oppbevares utilgjengelig for barn.

1. Finne frem utstyret til injeksjonen

- a. Gjør klar en ren, flat overflate, som for eksempel et bord eller en benkeplate, i et godt belyst område.
- b. Ta 1 ferdigfylt sprøyte ut av kartongen oppbevartt i kjøleskapet.
 - Hold på hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten når du fjerner den fra kartongen. **Ta ikke** på stempelstangen og hetten.
- c. Sørg for at du har følgende utstyr:
 - Ferdigfylt sprøyte
 - Injeksjonstørk

Ikke inkludert i kartongen:

- Bomullsball eller gasbind
- Plaster
- Spesiell beholder for skarpt avfall



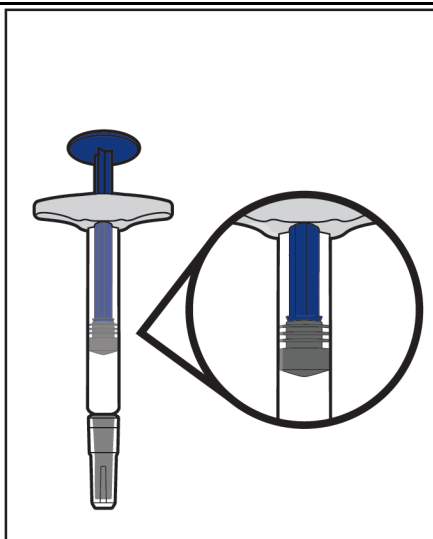
Figur B

2. Inspiser den ferdigfylte sprøyten

- a. Sørg for at du har riktig medisin (Yuflyma) og dose.
- b. Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke har sprekker eller er skadet.
- c. Sjekk utløpsdatoen på etiketten for den ferdigfylte sprøyten.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis:

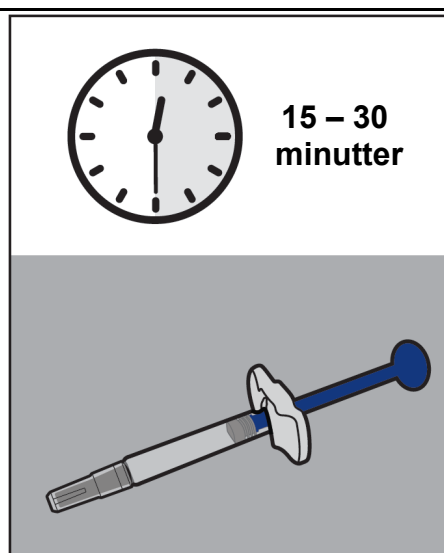
- den er sprukket eller skadet.
- utløpsdatoen har passert.
- har falt på et hardt underlag.



Figur C

3. Inspiser medisinen.

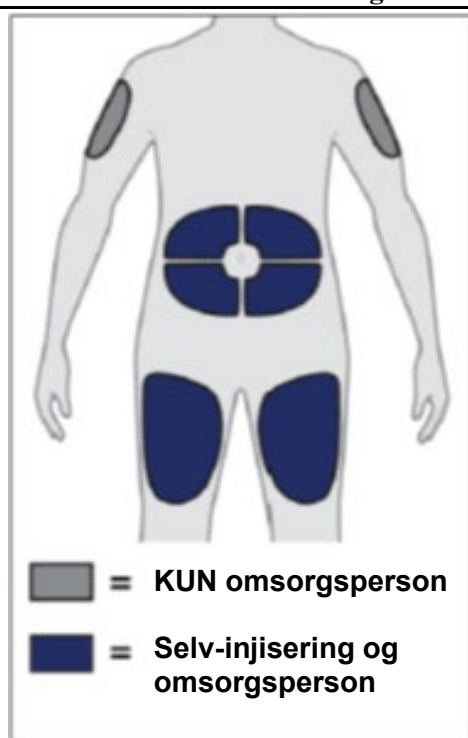
- a. Se på medisinen og bekreft at væsken er klar, fargeløs til lys brun, og fri for partikler.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er misfarget (gul eller mørk brun), tåkete eller inneholder partikler.
- Du vil kunne se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

- a. La den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur i 15 til 30 minutter for at den skal bli varmet opp.
- **Varm ikke** opp den ferdigfylte sprøyten ved å bruke varmekilder som varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur E

5. Velg et egnet injeksjonssted

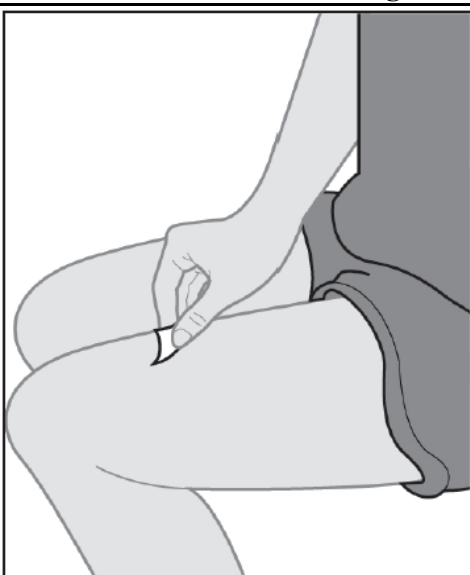
- a. Du kan injisere i:
 - forsiden av lårene dine.
 - barnets mage, unntatt 5 cm (2 tommer) rundt navlen.
 - det ytre området av overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- **Injiser ikke** i hud som er innenfor 5 cm (2 tommer) fra navlen, eller som er rød, hard, øm, skadet, har blåmerker eller arr.
- Hvis barnet ditt har psoriasis, **må du ikke** injisere direkte i hevet, tykk, rød eller skjellete hudområder eller lesjoner i huden din.
- **Injiser ikke** gjennom klærne dine.
- b. Bytt injeksjonssted hver gang du gir en injeksjon. Hvert nye injeksjonssted bør være minst 3 cm (1,2 tommer) fra det forrige injeksjonsstedet.



Figur F

6. Vask hendene dine

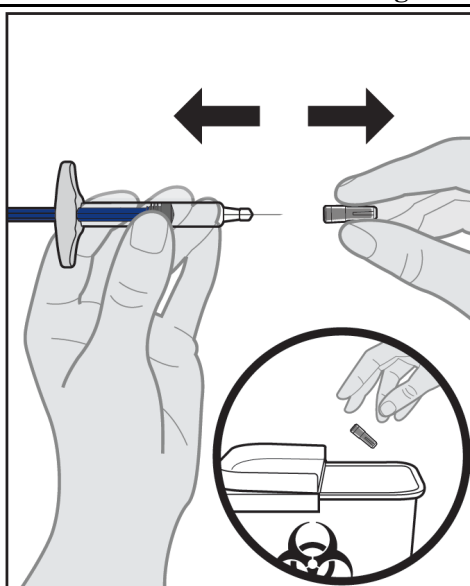
- a. Vask hendene dine med såpe og vann og tørk dem grundig.



Figur G

7. Rengjør injeksjonsstedet

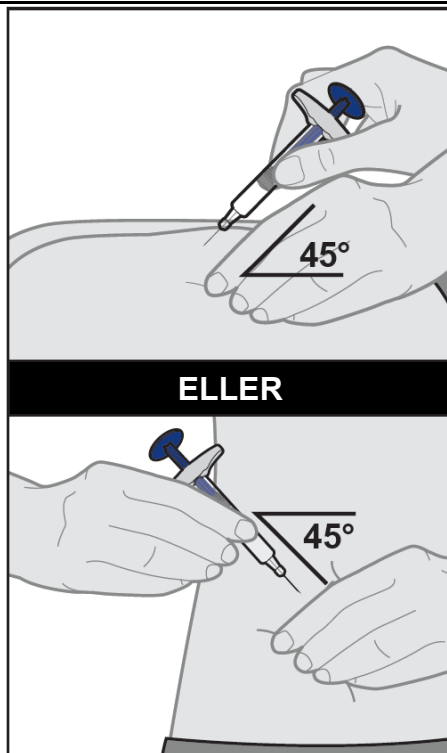
- a. Rengjør injeksjonsstedet med en injeksjonstørk i en sirkulær bevegelse.
 - b. La huden tørke før du injiserer.
- Ikke Blås eller ta **på injeksjonsstedet** igjen før du gir injeksjonen.



Figur H

8. Fjern hetten

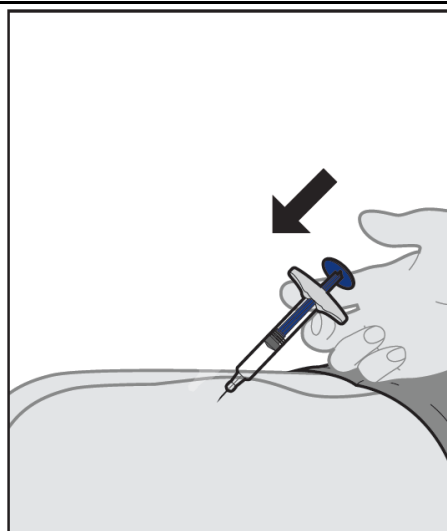
- a. Fjern hetten ved å holde den ferdigfylte sprøyten med én hånd. Dra hetten forsiktig av med den andre hånden.
- **Ikke trekk** tilbake stempelstangen på noe tidspunkt
 - **Fjern ikke** hetten før du er klar til å injisere
 - **Berør ikke** nålen. Dette kan føre til skade på grunn av nålestikk.
 - **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen. Kast hetten umiddelbart i beholderen for skarpt avfall.
 - Det er normalt å se en dråpe av oppløsningen på enden av kanylen.



Figur I

9. Sett den ferdigfylte sprøyten inn i injeksjonsstedet.

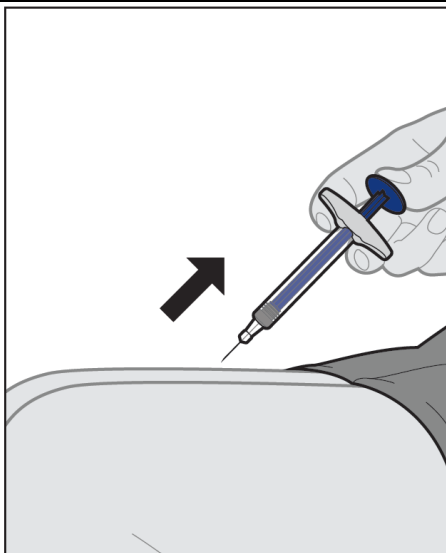
- a. Klyp forsiktig en hudfold på injeksjonsstedet med én hånd.
- b. Mens du holder den ferdigfylte sprøyten, setter du nålen helt inn i hudfolden i 45 graders vinkel ved bruk av en rask og “pilkast”-lignende bevegelse.



Figur J

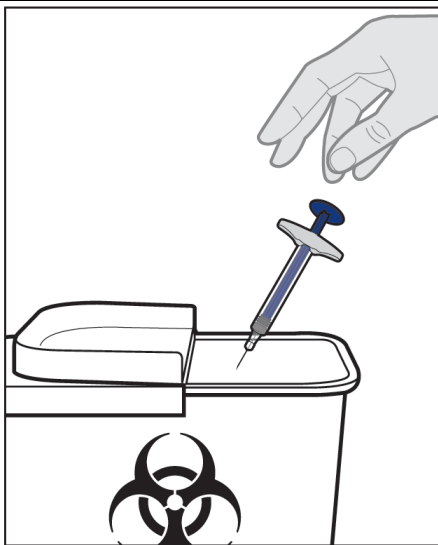
10. Gi injeksjonen

- a. Etter at nålen er satt inn, slipper du hudfolden.
 - b. Trykk stempelet sakte helt ned til all væsken er injisert og sprøyten er tom.
- **Bytt ikke** posisjon på den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.



Figur K

- 11. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og ta hånd om injeksjonsstedet**
- a. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, fjerner du den ferdigfylte sprøyten fra huden i samme vinkel som den ble satt inn.
 - b. Behandle injeksjonsstedet ved å forsiktig presse, ikke gni, en bomullsball eller gasbind på stedet og bruk et plaster ved behov. Noe blødning kan oppstå.
- **Bruk ikke** den ferdigfylte sprøyten om igjen.
 - **Ikke berør eller** sett hetten på nålen igjen.
 - **Gni ikke** på injeksjonsstedet.



Figur L

- 12. Kasting av den ferdigfylte sprøyten**
- **Sett ikke** hetten på den ferdigfylte sprøyten igjen.
- a. Kast alltid den brukte ferdigfylte sprøyten i en spesiell beholder for skarpt avfall som instruert av legen, sykepleieren eller farmasøyten.
 - b. Injeksjonstørket og emballasjen kan kastes i husholdningsavfall.
- Oppbevar alltid den ferdigfylte sprøyten og den spesielle beholderen for skarpt avfall utilgjengelig for barn.