

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt sprøyte inneholder 40 mg adalimumab.

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver 0,8 ml endose ferdigfylt penn inneholder 40 mg adalimumab.

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 20,0 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)
Klar til blakket, fargeløs til lysebrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Imraldi i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

- 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.

Imraldi 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 progresjonshastigheten av leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Imraldi i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Imraldi 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

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

Aksial spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Imraldi er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondyloartritt 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 anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Psoriasisartritt

Imraldi 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

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

Pediatrik plakkpsoriasis

Imraldi 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.

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS)

Imraldi 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

Imraldi 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

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

Ulcerøs kolitt

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaer, 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

Imraldi 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 Imraldi bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Imraldi er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Imraldi (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Imraldi skal også få et Pasientkort.

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

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

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Imraldi 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 Imraldi.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Imraldi. 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 Imraldi 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosen til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg 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.

Doseopphold

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

Tilgjengelige data antyder at reintroduksjon med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme kliniske respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

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

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

Tilgjengelige 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosen 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 dosen (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan dosen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt

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

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 Imraldi eller 80 mg annenhver uke startes igjen (se pkt. 5.1).

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

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Imraldi 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 rask behandlingsrespons kan et regime med 160 mg i uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg i uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én 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 Imraldi og sykdomssymptomer kommer tilbake, kan Imraldi reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Imraldi mer enn 8 uker etter forrige dose.

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

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Imraldi 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosen til 40 mg Imraldi 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 Imraldi hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én 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 Imraldi 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosen til 40 mg Imraldi hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2–8 ukers behandling. Behandling med Imraldi bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Uveitt

Anbefalt startdose av Imraldi 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 Imraldi alene. Behandling med Imraldi kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Imraldi 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 dosejustering.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er kun tilgjengelig med 40 mg dose. Det er derfor ikke mulig å administrere Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 40 mg. Ved behov for en annen dose skal andre presentasjoner brukes.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1. Imraldidosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

Tilgjengelige data viser 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 Imraldi til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Imraldi administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 2. Imraldidosering for pasienter med entesittrelatert artritt

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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3. Imraldidosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

Kroppsvekt	Dosering
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 med Imraldi 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 Imraldi er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

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

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

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 Imraldi startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør evalueres 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 Imraldi for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Imraldi administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 4. Imraldidosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra 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 dosen:

- < 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 Imraldi hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Tabell 5. Imraldidosering 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 Imraldi, 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 Imraldi hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Imraldi kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert ankyloserende spondylitt

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

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 6. Imraldidosering for pediatriske pasienter med uveitt

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

Når behandling med Imraldi startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. 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 varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Imraldi administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendige instruksjoner for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

En 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er tilgjengelige for pasienter for administrering av en full 40 mg dose.

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 forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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 Imraldi. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Imraldi 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 Imraldi avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Imraldi bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Imraldi seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av Imraldi til 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 Imraldi 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 (lokale anbefalinger kan gjelde). 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 Imraldi skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte/risiko-forhold 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 Imraldi begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Imraldi hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ

tuberkulosestest, 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 Imraldi.

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 Imraldi 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 og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Imraldi-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 Imraldi bør overvåkes nøye med hensyn til 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. Imraldi 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 Imraldi vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Imraldi bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. 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 Imraldi 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 sjeldne 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 Imraldi 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 talte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

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 adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Imraldi (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 adalimumab vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Imraldi. 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, infliximab, 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 infliximab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, likedan 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 evalueringen 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 Imraldi. Seponering av behandling med Imraldi 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 adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab 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 Imraldi hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Imraldi er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Imraldi skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Imraldi 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 Imraldi utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Imraldi stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologisk 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 tilleggseffekt 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 bivirkninger. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 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 Imraldi 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.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hver ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

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 Imraldi og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinasjonen av Imraldi og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk 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 Imraldi-behandling.

Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 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 dødfødsler eller maligniteter 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. Adalimumab 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

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Imraldi, 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 spondyloartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondyloartritt 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 bivirkninger (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 henhold til organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig 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 avsnittene 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organklasser-kolonnen.

Tabell 7
Bivirkninger

Organklassesystem	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, histoplasmose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), bakterieinfeksjoner, øyeinfeksjoner, divertikulitt ¹⁾
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)*	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,

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
		forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, 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	Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, pleuravæske ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom
	Mindre vanlige	Pankreatitt, dysfagi,

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i lever og galleveier*		ansiktsødem
	Sjeldne	Intestinal perforasjon ¹⁾
	Svært vanlige	Stigning i leverenzymer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelitiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin
	Sjeldne	Hepatitt, reaktivering av hepatitt B ¹⁾ , autoimmun hepatitt ¹⁾
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Leversvikt ¹⁾
	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), onychoclasia, 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 dermatomyosittsymptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelpasmer (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 dobbelkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilhelning

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

** inkludert utvidete åpne studier

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 ukentlig 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 pr. pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 pr. pasientår for pasienter på 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 pr. pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på 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 spondyloartritt 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 som ble behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk adalimumab og 3,2 (1,3, 7,6) per 1000 pasientår blant pasienter i kontrollgruppen. Av disse hudkreftypene forekom (95 % konfidensintervall) plateepitelkarsinom med frekvensen 2,7 (1,4, 5,4) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk 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 ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier 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

$\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsterapi opp til 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av dem 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 hver uke ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i 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 og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker, med en median eksponering på henholdsvis 166,5 dager og 105,0 dager hos pasienter 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 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: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere.
ATC-kode: L04A B04

Imraldi 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 adalimumab, 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 matrise 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 evaluert i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 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 evaluerte 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 og 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 evaluerte 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 evaluerte 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 evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling 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 endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde 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). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab 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-respons i placebokontrollerte studier
(prosentandel av pasientene)

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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	-	-	-	-	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

- Ikke aktuell

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 ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab 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 (36,0 %) hadde ACR 70 respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter på 40 mg adalimumab 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 adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie 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 vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

Tabell 9
ACR-responser i RA-studie V
(prosent av pasientene)

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 forlengelsesfasen for RA studie V, ble ACR-responssrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter på 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 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
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 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.

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" (SF 36) 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.

Aksial spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

40 mg adalimumab 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 terapi. 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 40 mg adalimumab 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
Respons av effekt hos pasienter i placebokontrollert AS-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 SF 36 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 spondyloartritt 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 spondyloartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I evaluerte 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 40 mg adalimumab annenhver uke undersøkt i 185 pasienter i en randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv i 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 på 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 40 mg adalimumab 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 ved 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 sakroilikalredd ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI ryggrad ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments 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

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MRI av både sakroilikalredd og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med adalimumab til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

Livskvalitet og fysisk funksjon

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

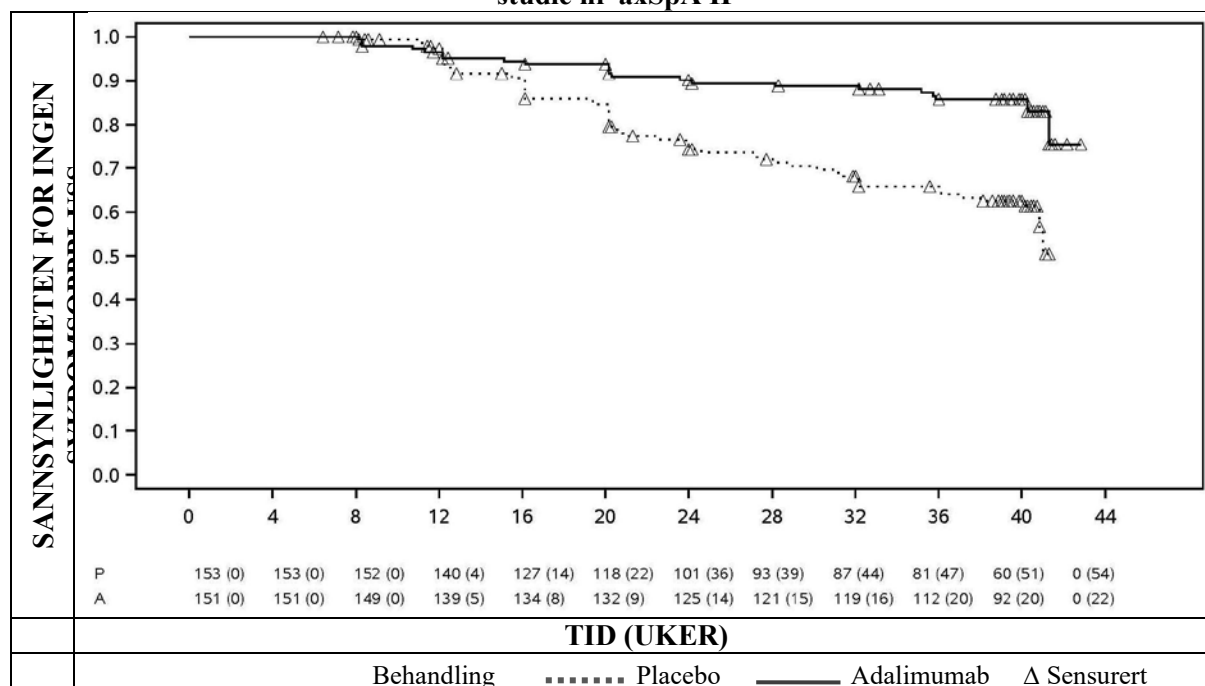
Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til ≥ 2 NSAIDs, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAIDs ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker. Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilikalreddene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker (N=305) (ASDAS $< 1,3$ ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke (N=152) eller placebo (N=153) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblind,

placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk adalimumab 40 mg 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 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer tid til sykdomsoppbluss i studie 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 den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II

Dobbeltblind Respons ved 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 sykdomsoppbluss ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Delvis oppbluss er definert som ASDAS $\geq 1,3$, men $< 2,1$ på 2 etterfølgende studiebesøk.

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

Psoriasisartritt

40 mg adalimumab 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.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av adalimumab hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

Tabell 15
ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt
(Prosent av pasientene)

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

*** $p < 0,001$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

* $p < 0,05$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

- Ikke aktuell

ACR-responser i PsA-studie I var lik både med og uten samtidig metotreksatbehandling.

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

Radiografiske forandringer ble vurdert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved oppstart og uke 24 i den dobbeltblindede 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 (gjennomsnitt $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med $0,0 \pm 1,9$, ($p < 0,001$) i adalimumab-gruppen (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 plakksoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede 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 plakksoriasis med samtidig hånd- og/eller fotpsoriasis, 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 psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 16 og 17).

Tabell 16
Psoriasis studie I (REVEAL) effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 814 n (%)
≥ 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 *versus* placebo

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

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke 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 vs. placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs. metotreksat

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. 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 evaluert. 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 pr. 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 fotpsoriasis. 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]).

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 adalimumab-behandling 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
Psoriasis studie IV effektresultater ved uke 16, 26 og 52

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F 'klar'/minimal og $\geq$ 2-grads forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-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, dobbeltblindede, 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 ukers 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 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 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 hos hele adalimumabpopulasjonen 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
Effektresultater etter 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 hudsmarter^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 HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på «Numerisk Rating Scale» 0 – 10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke som man kan forestille seg.

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 adalimumab-gruppen, 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^a som oppnådde 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 ukers behandling.

^b Pasienter som oppfylte 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 fikk 40 mg adalimumab ukentlig var HiSCR raten ved uke 48 på 68,3 % og ved uke 96 på 65,1 %. Mer langvarig behandling med adalimumab 40 mg ukentlig i 96 uker viste ingen nye sikkerhetsfunn.

Blant pasienter der behandlingen med adalimumab ble avsluttet ved uke 12, i studiene HS-I og HS-II, gikk HiSCR raten, 12 uker etter re-introduksjon av 40 mg adalimumab ukentlig, tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %).

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekten 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 TNF-antagonister 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-respondere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert 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 $\geq$ 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 induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

Tabell 21
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(Prosent av pasientene)

	CD-studie I: infliksimab-naïve pasienter			CD-studie II: infliksimab-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 sammenligninger av forholdene 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
(Prosent av pasientene)

	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 for $\geq$ 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 for $\geq$ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av de som fikk 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 (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) og studie UC-II (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 for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 23.

Tabell 23
Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II
(Prosent av pasientene)

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke
Uke 52	N = 246	N = 248
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remisjon	9 %	17 %*
Tilheling av slimhinner	15 %	25 %*
Steroid-fri remisjon ≥ 90 dager ^a	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 sammenligning av proporsjoner

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

^a Av de som mottar kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, 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, dobbeltblindede, 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 obligatorisk 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 langtids-forlengelsesstudie 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 på placebo (se figur 2).

Tabell 24
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)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

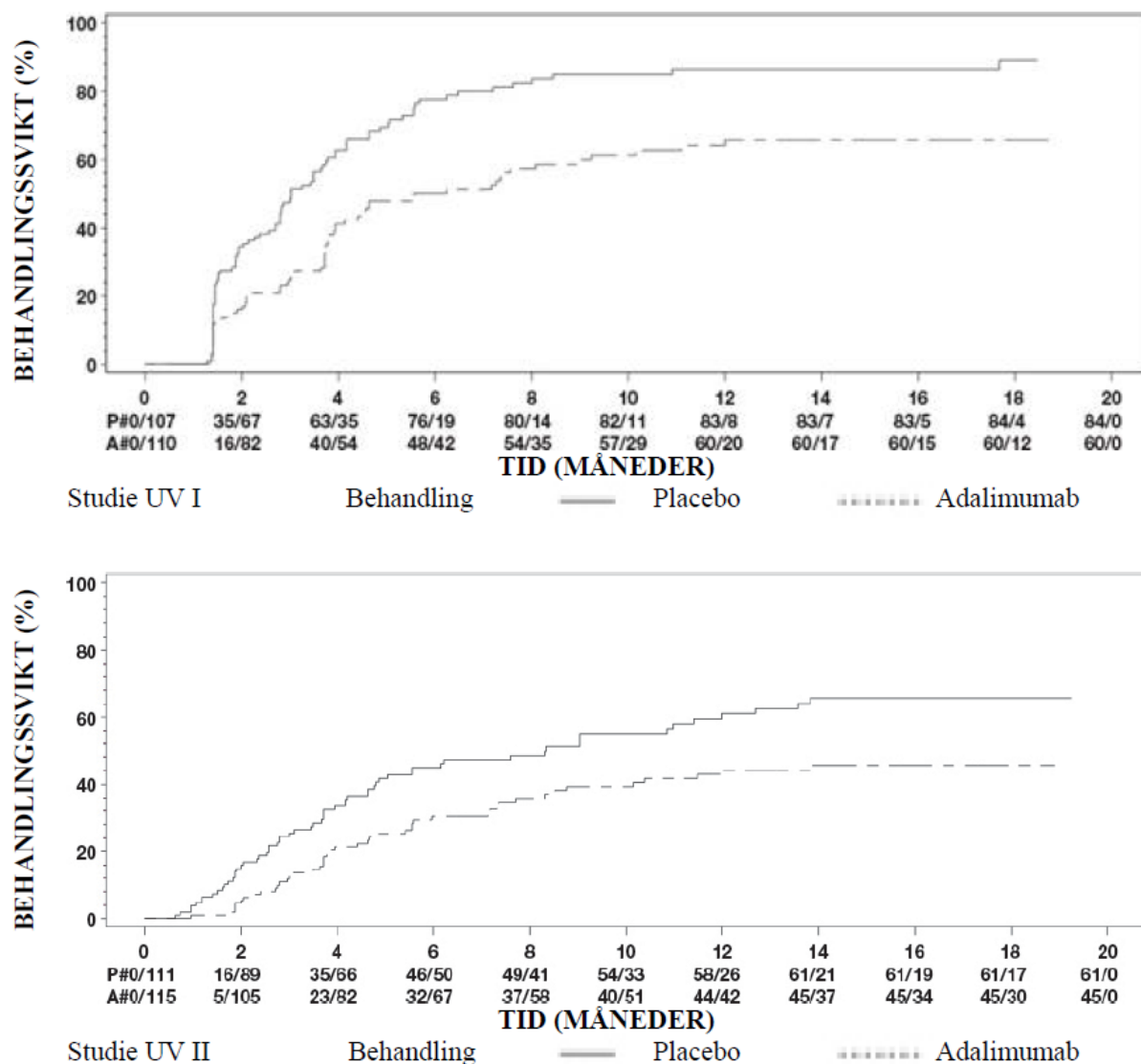
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre grunner enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

^aHR av adalimumab vs placebo fra ‘proportional hazards regression’ med behandling som faktor.

^b2-sidet p-verdi fra log rank test.

^cNE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

Figur 2
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 som sammen definerer behandlingssvikt. 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 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 dannes under behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab antistoffer og forekomsten 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 course 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-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI 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 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 blussert opp. Kriterier for sykdomsoppbluss var definert som en forverring av ≥ 30 % siden behandlingsstart hos ≥ 3 til 6 pediatrisk ACR kjernekriterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i forlengelsen til den åpne behandlingsdelen (OLE).

Tabell 26
Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien

Gruppe	Metotreksat		Uten metotreksat	
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 responser 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 for opptil 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 adalimumab 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.

Pediatrisk 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 pediatrisk 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 subkutan 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 av 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 plakksoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved PGA $\geq$ 4 eller $>$ 20 % BSA eller $>$ 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI $\geq$ 20 eller PASI $\geq$ 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
Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke 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 ungdom

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponering/respons-forhold hos voksne pasienter med HS og sannsynligheten for at sykdomsforløp, patofysiologi og effekt av legemidlet er vesentlig lik som for voksne ved de samme eksponeringsnivåer. Sikkerheten av den anbefalte dosen for adalimumab hos ungdom med HS er basert på sikkerhetsprofilen observert på tvers av indikasjonene ved bruk hos både voksne og pediatriske pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

Pediatrik Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ($<$ 40 kg eller $\geq$ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatrik Crohns sykdom Activity Index

(PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (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

Pasientvekt	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 primære 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
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 *versus* lav dose, sammenligning.

Tabell 30
Pediatrik CD studie
Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Seponering av kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	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* lav dose, sammenligning.

² Immunsuppressiv 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 parametere 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.

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 adalimumabinduksjonsgruppene 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 %)
^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 (definert som Mayo endoskopi subscore ≤ 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 vekstshastighet 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

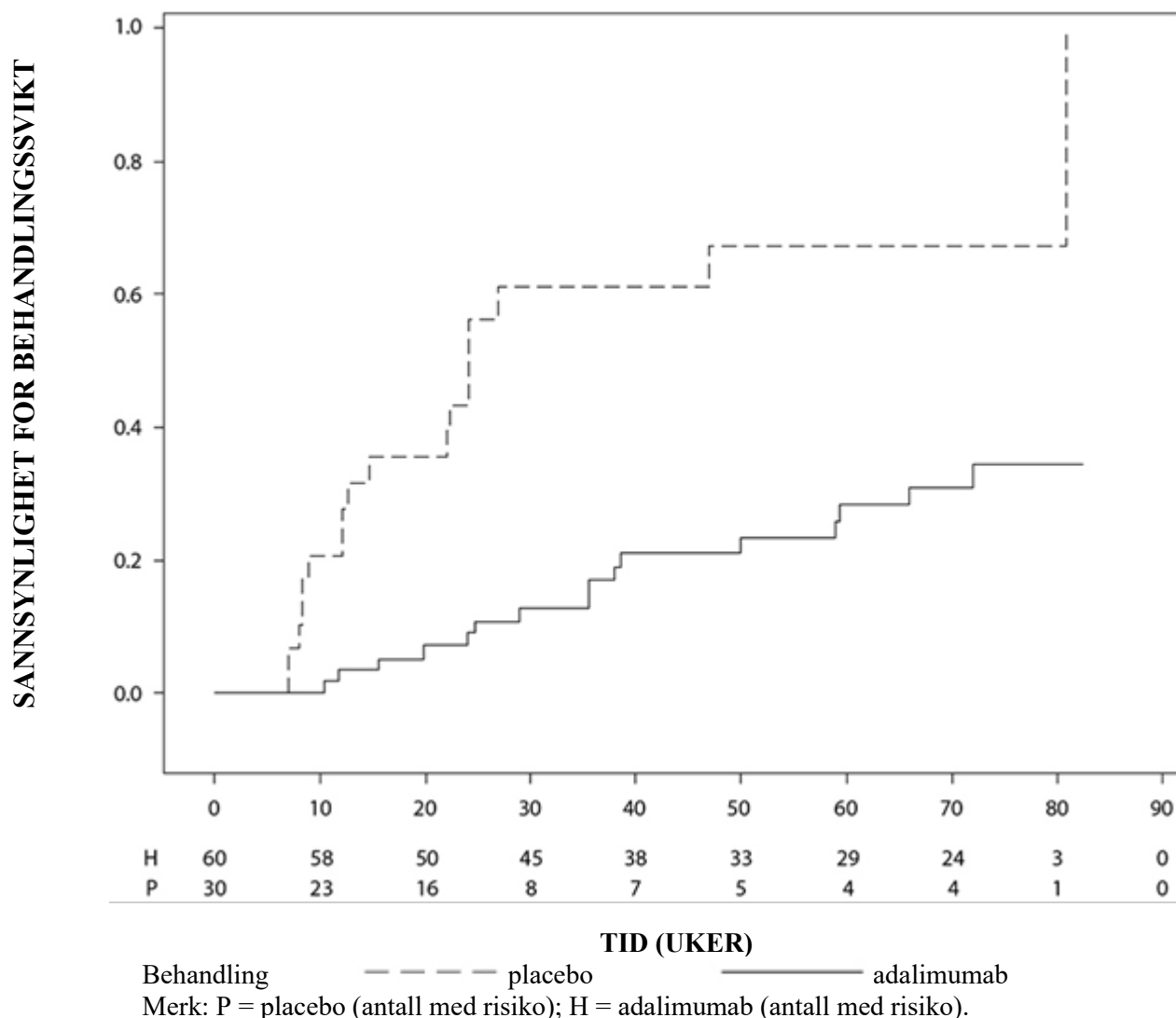
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk 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 forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3, $p < 0,0001$ ved log rank test). 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 pediatrik uveitt



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 enkelt dose på 40 mg 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 terminalfase halveringstiden 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 «trough»-konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). «Trough»-nivåene 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 administrering 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 adalimumabkonsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon 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 administrering av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon 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 spondyloartritt, var den gjennomsnittlige «trough» steady-state konsentrasjonen $8,0 \pm 4,6$ mikrog/ml ved uke 68.

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

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon 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 «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til 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 populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering, basert på farmakinetikk 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 ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en «trough» konsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer 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) «trough» konsentrasjoner 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) «trough» konsentrasjoner 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 «trough» konsentrasjoner 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) serumkonsentrasjoner 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 «trough»-nivået 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 «trough»-nivåer 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 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 populasjonsfarmakokinetisk modellering 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).

Eksponering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske prøver hos pasienter med JIA (pJIA and 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 pediatriske pasienter med alvorlig 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 føtal 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 OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

natriumsitrat
sitronsyremonohydrat
histidin
histidinhydrokloridmonohydrat
sorbitol
polysorbat 20
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

42 måneder

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 Imraldi ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 28 dager. Sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 28 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette, et gummistempel (klorobutyl), en stempelstav, en sikkerhetshylse og et fingergrep til pasientbruk.

Pakning med:

- 1 ferdigfylt sprøyte med 2 spritservietter
- 2 ferdigfylte sprøyter hver med 1 spritserviett
- 4 ferdigfylte sprøyter hver med 1 spritserviett
- 6 ferdigfylte sprøyter hver med 1 spritserviett

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn til pasientbruk, som inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er laget av type I glass med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette og et gummistempel (klorobutyl).

Pakninger med:

- 1 ferdigfylt penn med 2 spritservietter
- 2 ferdigfylte penner, hver med 1 spritserviett
- 4 ferdigfylte penner, hver med 1 spritserviett
- 6 ferdigfylte penner, hver med 1 spritserviett

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2017

Dato for siste fornyelse: 29. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 0,8 ml endose hetteglass inneholder 40 mg adalimumab.

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 20,0 mg sorbitol.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
Klar til blakket, fargeløs til lysebrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Imraldi i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Imraldi 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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

Imraldi 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.

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS) hos ungdom

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

Pediatrisk Crohns sykdom

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

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Imraldi 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.

Pediatrisk uveitt

Imraldi 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 Imraldi bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Imraldi er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Imraldi (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Imraldi skal også få et Pasientkort.

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

Under behandling med Imraldi 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 Imraldi til pasienter over 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt, er basert på kroppsvekt (tabell 1). Imraldi administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 1. Imraldidosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

Tilgjengelige data viser 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 Imraldi til pasienter med entesittrelatert artritt fra 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Imraldi administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 2. Imraldidosering for pasienter med entesittrelatert artritt

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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3. Imraldidosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

Kroppsvekt	Dosering
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 med Imraldi 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 Imraldi er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

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

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

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 Imraldi startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør evalueres 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 Imraldi for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Imraldi administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 4. Imraldidosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra 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 dosen:

- < 40 kg: 20 mg annenhver 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 Imraldi hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Tabell 5. Imraldidosering 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 Imraldi, 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 Imraldi hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Imraldi kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 6. Imraldidosering for pediatriske pasienter med uveitt

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

Når behandling med Imraldi startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. 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 varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Imraldi administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendige instruksjoner for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

En 40 mg ferdigfylt penn og en 40 mg ferdigfylt sprøyte er også tilgjengelige for pasienter for administrering av en full 40 mg dose.

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 forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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 Imraldi. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Imraldi 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 Imraldi avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Imraldi bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Imraldi seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av Imraldi til 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 Imraldi 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 (lokale anbefalinger kan gjelde). 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 Imraldi skal ikke startes opp dersom det diagnostiseres aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3).

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte/risiko-forhold 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 Imraldi begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Imraldi 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 Imraldi.

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 Imraldi 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 og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Imraldi-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 Imraldi bør overvåkes nøye med hensyn til 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 antiviralerapi for å forebygge HBV-reakivering, samtidig med TNF-antagonistterapi, er ikke tilgjengelig. Imraldi bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reakivering og effektiv antiviralerapi 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 Imraldi vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Imraldi bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. 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 Imraldi 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 sjeldne 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 Imraldi 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 talte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

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 immunosuppresjon. 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 adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Imraldi (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 adalimumab vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasispasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Imraldi. 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, infliximab, 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 infliximab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, likedan 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 evalueringen 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 Imraldi. Sponering av behandling med Imraldi 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 adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab 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 Imraldi hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Imraldi er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Imraldi skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Imraldi 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 Imraldi utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Imraldi stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologisk 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 tilleggseffekt 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 bivirkninger. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 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 Imraldi 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.

Pediatrik populasjon

Se Vaksinasjoner over.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hvert hetteglass. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 0,8 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

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 Imraldi og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinasjonen av Imraldi og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk 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 Imraldi-behandling.

Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 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 dødfødsler eller maligniteter 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. Adalimumab 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

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Imraldi, 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 spondyloartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondyloartritt 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 bivirkninger (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 henhold til organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig 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 avsnittene 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 reproduktionsorgan (inkludert vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplasmose 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),

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
		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, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migræne, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom,

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
		kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, pleuravæske ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, 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 leverenzymer
	Mindre vanlige	Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin
	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), onychoclasia, 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 dermatomyosittsymptomer ¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	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	Brystsmerter, ødem,

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

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

** inkludert utvidete åpne studier

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 ukentlig 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 pr. pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 pr. pasientår for pasienter på 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 pr. pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på 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 spondyloartritt 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 som ble behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen). Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk 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 fikk 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 ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier 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 evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsterapi opp til 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av dem 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 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 hver uke ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i 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 og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker, med en median eksponering på henholdsvis 166,5 dager og 105,0 dager hos pasienter 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 $\geq 3 \times$ ULN hos 1,1 % (1/93) av pasientene.

På tvers av alle indikasjoner i kliniske studier var pasienter med stigning i ALAT asymptotiske, 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 utprøvningsstudier. 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: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere.
ATC-kode: L04A B04

Imraldi 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 adalimumab, 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 matrise 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 evaluert i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede og velkontrollerte studier. Enkelte pasienter fikk behandling som varte i inntil 120 måneder.

RA-studie I evaluerte 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 evaluerte 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 og 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 evaluerte 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 evaluerte 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 evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling 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 endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde 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). RA-studie III hadde også forandringer i livskvalitet som et primært endepunkt.

ACR-respons

Prosentandelen av pasienter behandlet med adalimumab 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-respons i placebokontrollerte studier
(prosentandel av pasientene)

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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	-	-	-	-	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

- Ikke aktuell

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 ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab 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 (36,0 %) hadde ACR 70 respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter på 40 mg adalimumab 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 adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie 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 vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

Tabell 9
ACR-responser i RA-studie V
(prosent av pasientene)

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 forlengelsesfasen for RA studie V, ble ACR-responstrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter på 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 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
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 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.

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" (SF 36) 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.

Plakkpsoriasis hos voksne

Sikkerhet og effekt av adalimumab har vært undersøkt hos voksne pasienter med kronisk plakkpsoriasis ($\geq 10\%$ BSA og PASI ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede 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 fotpsoriasis, 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 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 psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 12 og 13).

Tabell 12
Psoriasis studie I (REVEAL) effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 814 n (%)
≥ 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 *versus* placebo

Tabell 13
Psoriasis studie II (CHAMPION) effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke 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 vs. placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs. metotreksat

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. 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 evaluert. 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 pr. 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 plakkpsoriasis og hånd- og/eller fotpsoriasis. 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]).

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 adalimumab-behandling 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 14). 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 14
Psoriasis studie IV effektresultater ved uke 16, 26 og 52

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F 'klar'/minimal og $\geq$ 2-grads forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-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 hos voksne

Sikkerhet og effekt av adalimumab ble vurdert i randomiserte, dobbeltblindede, 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 ukers 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 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 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 hos hele adalimumabpopulasjonen 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 15). Pasienter behandlet med adalimumab hadde signifikant redusert risiko for sykdomsoppbluss i løpet av de første 12 ukene med behandling.

Tabell 15
Effektresultater etter 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 hudsmarter^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 HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på «Numerisk Rating Scale» 0 – 10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke som man kan forestille seg.

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 adalimumab-gruppen, 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 16).

Tabell 16
Andel av pasienter^a som oppnådde 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 ukers behandling.

^b Pasienter som oppfylte 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 fikk 40 mg adalimumab ukentlig var HiSCR raten ved uke 48 på 68,3 % og ved uke 96 på 65,1 %. Mer langvarig behandling med adalimumab 40 mg ukentlig i 96 uker viste ingen nye sikkerhetsfunn.

Blant pasienter der behandlingen med adalimumab ble avsluttet ved uke 12, i studiene HS-I og HS-II, gikk HiSCR raten, 12 uker etter re-introduksjon av 40 mg adalimumab ukentlig, tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %).

Crohns sykdom hos voksne

Sikkerhet og effekten 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 TNF-antagonister 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 evaluert 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 $\geq$ 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 induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 17.

Tabell 17
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(Prosent av pasientene)

	CD-studie I: infliksimab-naïve pasienter			CD-studie II: infliksimab-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 sammenligninger av forholdene 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 18. 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 18
Vedlikehold av klinisk remisjon og respons
(Prosent av pasientene)

	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 for $\geq$ 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 for $\geq$ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av de som fikk 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, dobbeltblindede, 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 obligatorisk nedtrappingsregime med fullstendig seponering av kortikosteroider ved uke 19.

Primæreendpunktet 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 langtids-forlengelsesstudie 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 19). Begge studiene viste en tidlig og vedvarende effekt av adalimumab på andelen av pasienter som opplevde behandlingssvikt *versus* pasienter på placebo (se figur 1).

Tabell 19

Tid til behandlingssvikt i studiene UV I og UV II

Analyse behandling	N	Behandlingssvikt N (%)	Mediantid til behandlingssvikt (måned)	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

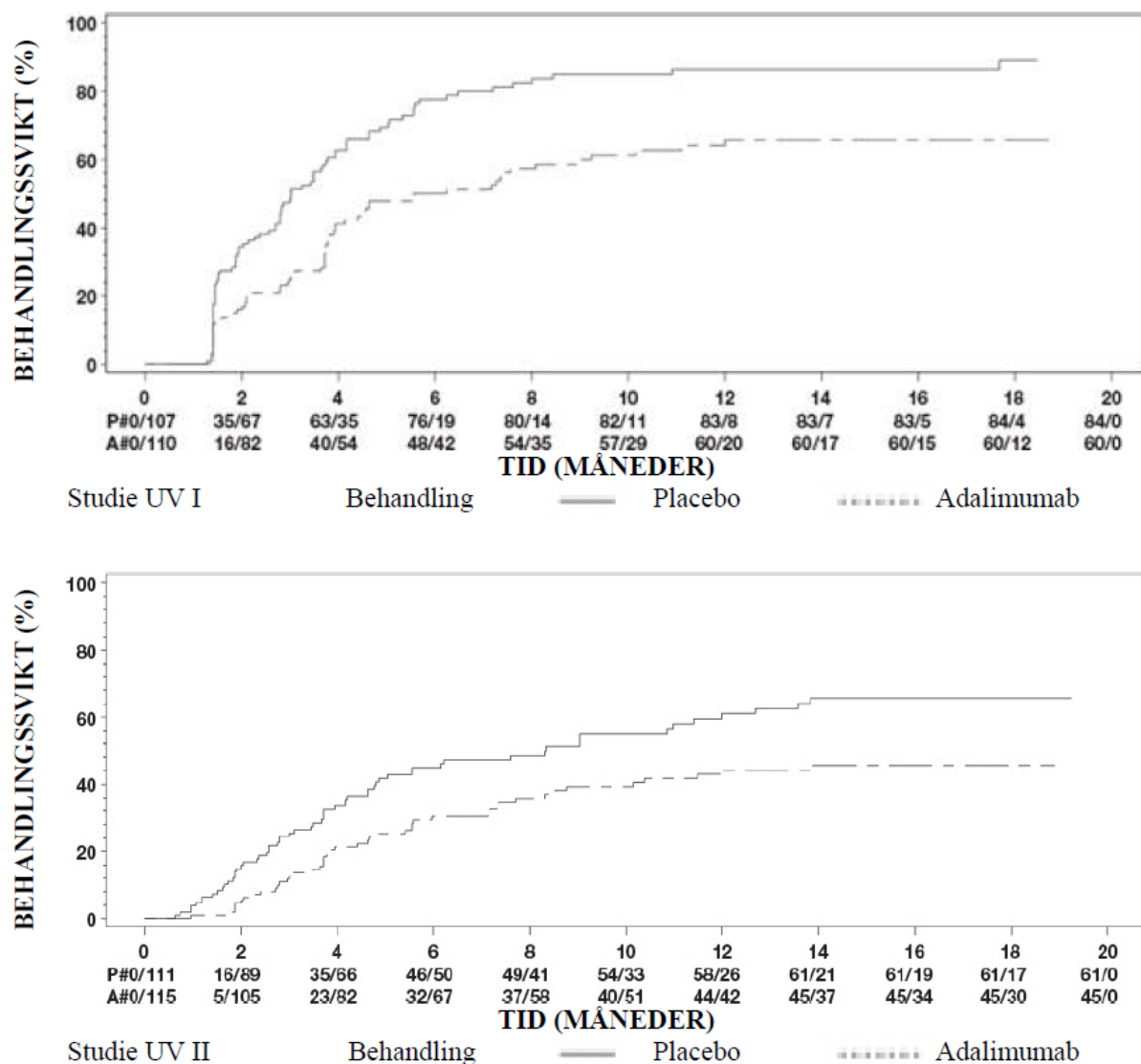
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre grunner enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

^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 risikopasientene 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 som sammen definerer behandlingssvikt. 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 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 dannes under behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab antistoffer og forekomsten 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 course 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-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI 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 20.

Tabell 20
Pasienters aldersspredning og adalimumabdosen 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 hos ≥ 3 til 6 pediatrisk ACR kjernekrakterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % hos 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 21
Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien

Gruppe	Metotreksat		Uten metotreksat	
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 responser 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 for opptil 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 adalimumab 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.

Pediatrisk 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 pediatrisk 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 subkutan 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 av 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 plakksoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved PGA $\geq$ 4 eller $>$ 20 % BSA eller $>$ 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI $\geq$ 20 eller PASI $\geq$ 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 22
Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke 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 ungdom

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponering/respons-forhold hos voksne pasienter med HS og sannsynligheten for at sykdomsforløp, patofysiologi og effekt av legemidlet er vesentlig lik som for voksne ved de samme eksponeringsnivåer. Sikkerheten av den anbefalte dosen for adalimumab hos ungdom med HS er basert på sikkerhetsprofilen observert på tvers av indikasjonene ved bruk hos både voksne og pediatriske pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

Pediatrik Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ($<$ 40 kg eller $\geq$ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatrik Crohns sykdom Activity Index

(PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (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 23.

Tabell 23
Vedlikeholdsbehandling

Pasient vekt	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 primære 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 24. Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler er presentert i tabell 25.

Tabell 24
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 *versus* lav dose, sammenligning.

Tabell 25
Pediatrik CD studie
Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	p-verdi¹
Seponering av kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	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* lav dose, sammenligning.

² Immunsuppressiv 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 parametere 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 $PMS \leq 2$ 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 adalimumabinduksjonsgruppene er vist i tabell 26.

Tabell 26
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 maksimalt 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 (definert som Mayo endoskopi subscore ≤ 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 27).

Tabell 27
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 28).

Tabell 28
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

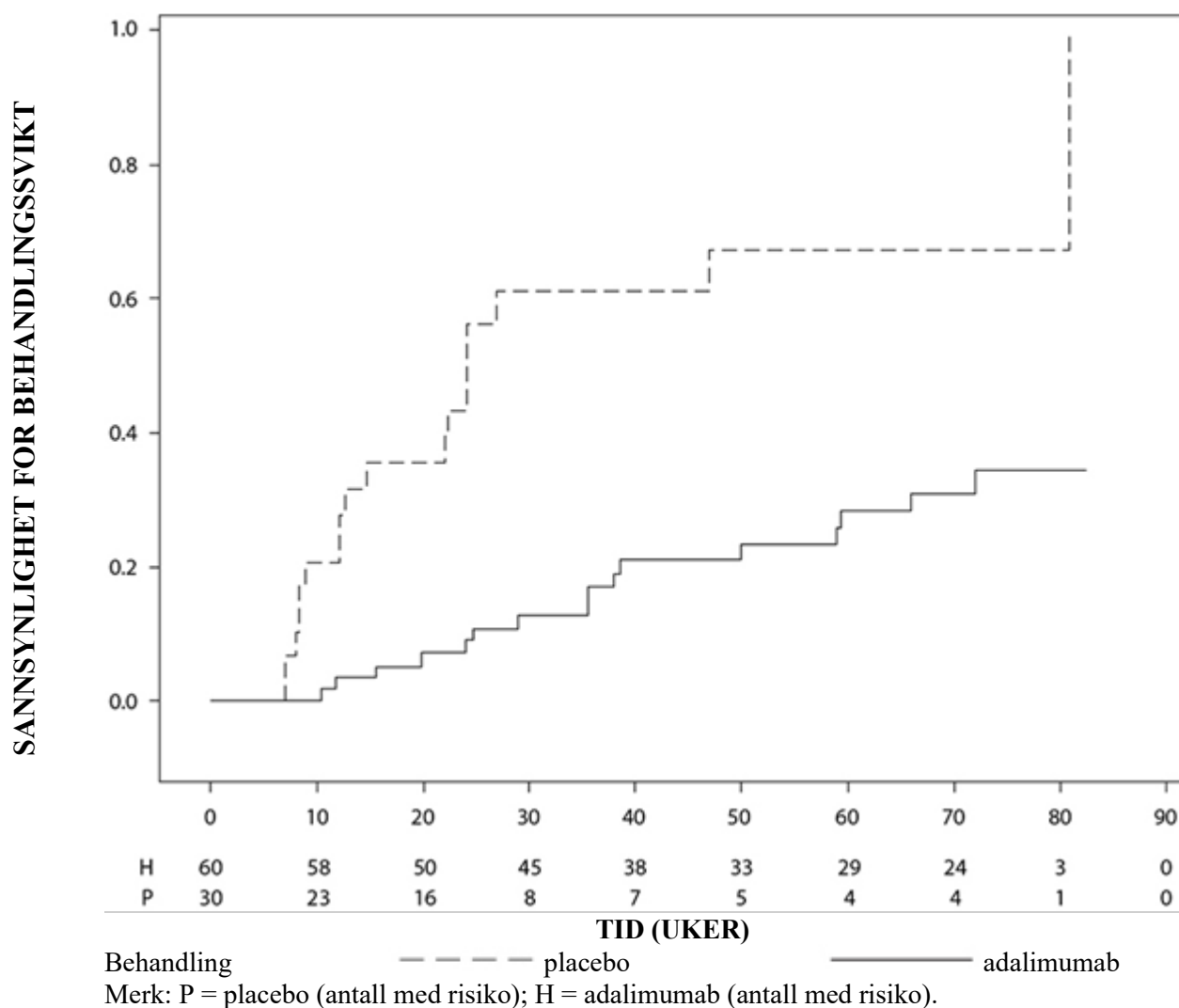
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk 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 forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 2, $p < 0,0001$ ved log rank test). 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



5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter administrering av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutant annenhver uke hos pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (JIA) i alderen 4 til 17 år var gjennomsnittlig adalimumabkonsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon 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 administrering av 24 mg/m^2 (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon 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 administrering av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon av adalimumab ved steady-state ca. $7,4 \pm 5,8$ mikrog/ml (79 % CV).

Eksposering for adalimumab hos ungdom med HS ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering 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 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) «trough» konsentrasjoner 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) «trough» konsentrasjoner 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 «trough» konsentrasjoner 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) serumkonsentrasjoner 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 pediatrisk uveitt ble estimert ved å benytte populasjonsfarmakokinetisk modellering 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.

Eksposering-responsforhold i pediatrisk populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske prøver hos pasienter med JIA (pJIA and 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 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).

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 enkelt dose på 40 mg 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 terminalfase halveringstiden 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 «trough»-konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). «Trough»-nivåene 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 «trough» konsentrasjon 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 «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til uke 36 var ca. 8 til 10 mikrog/ml under behandling med 40 mg adalimumab hver uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom gir en induksjonsdose på 80 mg ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en «trough» konsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer 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.

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 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 pediatriske 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 føtal utviklingstoksisitet 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 OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

natriumsitrat
sitronsyremonohydrat
histidin
histidinhydrokloridmonohydrat
sorbitol
polysorbat 20
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 hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass (type I glass) til engangsbruk, med gummipropp, forsegling i aluminium og vippelukk.

1 pakning med to esker, der hver eske inneholder:

1 hetteglass (0,8 ml steril oppløsning), 1 tom steril injeksjonssprøyte, 1 kanyle, 1 hetteglassadapter og 2 spritservietter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2017
Dato for siste fornyelse: 29. april 2022

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

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

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder ikke hjelpestoff(er) med kjent effekt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)
Klar til blakket, fargeløs til lysebrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Imraldi i kombinasjon med metotreksat er indisert til:

- 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.

Imraldi 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 progresjonshastigheten av leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Imraldi i kombinasjon med metotreksat er indisert til behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos pasienter over 2 år, som har respondert utilstrekkelig på ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Imraldi 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

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

Aksial spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

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

Aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Imraldi er indisert til behandling av voksne med alvorlig aksial spondyloartritt 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-steroide anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Psoriasisartritt

Imraldi 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

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

Pediatrik plakkpsoriasis

Imraldi 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.

Hidrosadenitt (*hidradenitis suppurativa*, HS)

Imraldi 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

Imraldi 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

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

Ulcerøs kolitt

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi er indisert til behandling av ikke-infeksiøs intermediaer, 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

Imraldi 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 Imraldi bør startes opp og overvåkes av spesialistlege med erfaring i diagnostikk og behandling av tilstander der Imraldi er indisert. Oftalmologer rådes til å konsultere en passende spesialist før oppstart av behandling med Imraldi (se pkt. 4.4). Pasienter som behandles med Imraldi skal også få et Pasientkort.

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

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

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose av Imraldi 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 Imraldi.

Glukokortikoider, salisylater, ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller smertestillende midler kan fortsatt gis under behandling med Imraldi. 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 Imraldi 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosen til 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg 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.

Doseopphold

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

Tilgjengelige data antyder at reintroduksjon med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme kliniske respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet.

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

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

Tilgjengelige 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 Imraldi 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 Imraldi 40 mg annenhver uke ha nytte av en økning i dosen 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 dosen (se pkt. 5.1). Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke, kan dosen deretter reduseres til 40 mg annenhver uke.

Hidrosadenitt

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

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 Imraldi eller 80 mg annenhver uke startes igjen (se pkt. 5.1).

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

Crohns sykdom

Anbefalt induksjonsregime med Imraldi 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 rask behandlingsrespons kan et regime med 160 mg i uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner per dag i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg i uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én 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 Imraldi og sykdomssymptomer kommer tilbake, kan Imraldi reintroduseres. Det er lite erfaring med reintroduksjon av Imraldi mer enn 8 uker etter forrige dose.

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

Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons på Imraldi 40 mg annenhver uke kan ha nytte av en økning i dosen til 40 mg Imraldi 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 Imraldi hos voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er 160 mg ved uke 0 (gitt som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner per dag i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2 (gitt som to 40 mg injeksjoner på én 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 Imraldi 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av en økning i dosen til 40 mg Imraldi hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2–8 ukers behandling. Behandling med Imraldi bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden.

Uveitt

Anbefalt startdose av Imraldi 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 Imraldi alene. Behandling med Imraldi kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. To uker etter oppstart av behandling med Imraldi 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 dosejustering.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er kun tilgjengelig med 40 mg dose. Det er derfor ikke mulig å administrere Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 40 mg. Ved behov for en annen dose skal andre presentasjoner brukes.

Juvenil idiopatisk artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt fra 2 års alder

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

Tabell 1. Imraldidosering for pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

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

Tilgjengelige data viser 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 Imraldi til pasienter med entesittrelatert artritt over 6 år er basert på kroppsvekt (tabell 2). Imraldi administreres som subkutan injeksjon annenhver uke.

Tabell 2. Imraldidosering for pasienter med entesittrelatert artritt

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

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Tabell 3. Imraldidosering for pediatriske pasienter med plakkpsoriasis

Kroppsvekt	Dosering
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 med Imraldi 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 Imraldi er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra uke 1 via subkutan injeksjon.

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

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

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 Imraldi startes igjen etter behov.

Nytte og risiko ved videre langvarig behandling bør evalueres 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 Imraldi for pasienter fra 6 til 17 år med Crohns sykdom er basert på kroppsvekt (tabell 4). Imraldi administreres som subkutan injeksjon.

Tabell 4. Imraldidosering for pediatriske pasienter med Crohns sykdom

Kroppsvekt	Startdose	Vedlikeholdsdose fra 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 dosen:

- < 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 Imraldi hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

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

Tabell 5. Imraldidosering 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 Imraldi, 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 Imraldi hos barn under 6 år ved denne indikasjonen.

Imraldi kan være tilgjengelig i andre styrker og/eller formuleringer avhengig av individuelle behandlingsbehov.

Psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert ankyloserende spondylitt

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

Pediatrisk uveitt

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

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

Tabell 6. Imraldidosering for pediatriske pasienter med uveitt

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

Når behandling med Imraldi startes opp, kan en induksjonsdose på 40 mg for pasienter < 30 kg eller 80 mg for pasienter ≥ 30 kg administreres én uke før oppstart av vedlikeholdsbehandling. 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 varig langtidsbehandling vurderes årlig (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Imraldi administreres ved subkutan injeksjon. Fullstendige instruksjoner for riktig bruk finnes i pakningsvedlegget.

En 40 mg ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er tilgjengelige for pasienter for administrering av en full 40 mg dose.

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 forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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 Imraldi. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil fire måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden.

Behandling med Imraldi 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 Imraldi avveies før start av behandlingen (se *Andre opportunistiske infeksjoner*).

Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandling med Imraldi bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, bør behandling med Imraldi seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler bør startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av Imraldi til 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 Imraldi 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 (lokale anbefalinger kan gjelde). 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 immunsvekkelse.

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

I alle situasjoner som er beskrevet under, bør behandlingens nytte/risiko-forhold 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 Imraldi begynner, og i samsvar med lokale retningslinjer.

Bruk av anti-tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før start av behandling med Imraldi hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose til tross for en negativ

tuberkulosestest, 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 Imraldi.

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 Imraldi 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 og (dvs. overflateantigen-positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av Imraldi-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 Imraldi bør overvåkes nøye med hensyn til 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. Imraldi 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 Imraldi vurderes til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale- eller perifere nervesystemet. Seponering av Imraldi bør vurderes dersom noen av disse sykdommene utvikles. 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 Imraldi 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 sjeldne 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 Imraldi 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 talte effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og nøytrofiler.

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 ≤ 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 adalimumab bør vurderes nøye. Man kan ikke utelukke en risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med Imraldi (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 adalimumab vurderes hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasis pasienter med en tidligere PUVA-behandling bør undersøkes for tilstedeværelse av ikke-melanom hudkreft før og under behandling med Imraldi. 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, infliximab, 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 infliximab sammenlignet med kontrollgruppen. Alle pasientene var tidligere storrykere. Derfor skal forsiktighet utvises når en TNF-antagonist brukes hos KOLS-pasienter, likedan 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 evalueringen 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 Imraldi. Seponering av behandling med Imraldi 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 adalimumab startes.

Pasienter som behandles med adalimumab 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 Imraldi hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Imraldi er kontraindisert ved moderat eller alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.3). Behandling med Imraldi skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt.

Autoimmun aktivitet

Behandling med Imraldi 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 Imraldi utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA, skal videre behandling med Imraldi stoppes (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av biologisk 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 tilleggseffekt 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 bivirkninger. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 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 Imraldi 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.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 0,4 ml dose, og er så godt som «natriumfritt».

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 Imraldi og anakinra er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinasjonen av Imraldi og abatacept er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 "Samtidig bruk av biologisk 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 Imraldi-behandling.

Graviditet

Et stort antall (omtrent 2100) av prospektivt innsamlede graviditeter eksponert for adalimumab som resulterte i levende fødsel med kjent utfall, inkludert mer enn 1500 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 dødfødsler eller maligniteter 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. Adalimumab 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

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vertigo og svekket syn kan oppstå etter administrering av Imraldi, 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 spondyloartritt (Bekhterevs sykdom/ankyloserende spondylitt og aksial spondyloartritt 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 bivirkninger (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 henhold til organklasser og forekomst i tabell 7 nedenfor: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig 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 avsnittene 4.3, 4.4. og 4.8 vil denne bli merket med stjerne (*) i organklassesystem-kolonnen.

Tabell 7
Bivirkninger

Organklassesystem	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),

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
		soppinfeksjoner, leddinfeksjoner
	Mindre vanlige	Nevrologiske infeksjoner (inkludert viral meningitt), opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkludert koksidioidomykose, histoplasmose 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 nøyтроpeni 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, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Humørforandringer (inkludert depresjon), angst, søvnløshet
Nevrologiske sykdommer*	Svært vanlige	Hodepine

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
	Vanlige	Parestesier (inkludert hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjeldne	Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f. eks. optisk nevritt, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye
	Mindre vanlige	Diplopi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Døvhets, øresus
Hjertesykdommer*	Vanlige	Takykardi
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt ¹⁾ , arytmi, kongestiv hjertesvikt
	Sjeldne	Hjertestans
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon, flushing, hematomer
	Mindre vanlige	Aortaaneurisme, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*	Vanlige	Astma, dyspné, hoste
	Mindre vanlige	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiell lungesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom, pneumonitt, pleuravæske ¹⁾
	Sjeldne	Lungefibrose ¹⁾
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter, kvalme og oppkast
	Vanlige	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjögrens 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
	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), onychoclasia, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanlige	Nattesvette, arrdannelse
	Sjeldne	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitt ¹⁾ , lichenoid hudreaksjon ¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Forverring av dermatomyosittsymptomer ¹⁾
	Svært vanlige	Smerter i skjelett og muskulatur
	Vanlige	Muskelspasmer (inkludert forhøyet kreatinfosfokinase i blod)
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
Sykdommer i nyre og urinveier	Sjeldne	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
	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	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Mindre vanlige	Inflammasjon
Undersøkelser*	Vanlige	Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkludert dobbelkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod
	Ikke kjent	Økt vekt ²⁾
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Nedsatt tilhelning

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

** inkludert utvidete åpne studier

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 ukentlig 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 pr. pasientår blant pasienter behandlet med adalimumab og 1,46 pr. pasientår for pasienter på 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 pr. pasientår blant adalimumab-behandlede pasienter og 0,03 pr. pasientår blant pasienter på 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 plakkpsoriasis. 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 spondyloartritt 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 som ble behandlet med adalimumab *versus* 6,3 (3,4, 11,8) per 1000 pasientår blant 3444 pasienter i kontrollgruppen (gjennomsnittsvarighet for behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for pasienter i kontrollgruppen).

Forekomsten (95 % konfidensintervall) for ikke-melanom hudkreft var 8,8 (6,0, 13,0) per 1000 pasientår blant pasienter som fikk 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 fikk 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 ved revmatoid artritt. Blant pasienter med negative verdier 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 evaluerte effekt og sikkerhet av to kroppsvektjusterte vedlikeholdsdoseregimer etter kroppsvektjustert induksjonsterapi opp til 52 ukers behandling, oppstod stigninger i ALAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,6 % (5/192) av pasientene hvor 4 av dem 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % av pasientene behandlet med adalimumab og hos 1,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Ingen stigninger i ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 hver uke ved uke 4) hos pasienter med hidrosadenitt med en kontrollperiode mellom 12 til 16 uker, oppstod stigninger i 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 og med uke 1) hos voksne pasienter med uveitt opptil 80 uker, med en median eksponering på henholdsvis 166,5 dager og 105,0 dager hos pasienter 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 pediatrisk 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: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere.
ATC-kode: L04A B04

Imraldi 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 adalimumab, 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 matrise 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 evaluert i flere kliniske studier med totalt mer enn 3000 pasienter med revmatoid artritt. Effekt og sikkerhet av adalimumab ble utredet i fem randomiserte, dobbeltblindede 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 undersøkt i to randomiserte, aktivt kontrollerte, enkeltblinde, «crossover» studier som gikk over to perioder.

RA-studie I evaluerte 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 evaluerte 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 og 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 evaluerte 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 evaluerte 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 evaluerte effekten av kombinasjonsbehandling 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-studier 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. Pasienter ble randomisert til å få en 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 endepunkt i RA-studiene I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var prosentandelen av pasientene som oppnådde en ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uke 24 eller 26. Primært endepunkt i RA-studie V var andel pasienter som oppnådde 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). RA-studie 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 behandlet med adalimumab 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-respons i placebokontrollerte studier
(prosentandel av pasientene)

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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	-	-	-	-	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

- Ikke aktuell

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 ble randomisert til 40 mg adalimumab annenhver uke fortsatte 114 pasienter behandling med 40 mg adalimumab 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 (36,0 %) hadde ACR 70 respons. Av 207 pasienter fortsatte 81 pasienter på 40 mg adalimumab 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 adalimumab-behandlede pasienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo så tidlig som en til to uker etter at behandlingen var initiert.

I RA-studie 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 vedvarte ved uke 104 (se tabell 9).

Tabell 9
ACR-responser i RA-studie V
(prosent av pasientene)

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 forlengelsesfasen for RA studie V, ble ACR-responstrater vedlikeholdt i opptil 10 år. Av 542 pasienter randomisert til adalimumab 40 mg annenhver uke, fortsatte 170 pasienter på 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 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
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 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.

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 uferhetsindeksen 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" (SF 36) 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.

Smarter 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 spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

40 mg adalimumab 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 terapi. 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 40 mg adalimumab annenhver uke subkutan 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 subkutan 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
Respons av effekt hos pasienter i placebokontrollert AS-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 SF 36 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 spondyloartritt 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 spondyloartritt (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I evaluerte 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 40 mg adalimumab annenhver uke undersøkt i 185 pasienter i en randomisert, 12 ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie hos pasienter med aktiv i 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 på 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 40 mg adalimumab 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 ved 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 sakroilikalredd ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI ryggrad ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessments 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

Signifikante forbedringer i tegn på inflammasjon målt ved hs-CRP og MRI av både sakroilikalredd og ryggrad ble opprettholdt hos pasienter behandlet med adalimumab til og med henholdsvis uke 156 og uke 104.

Livskvalitet og fysisk funksjon

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

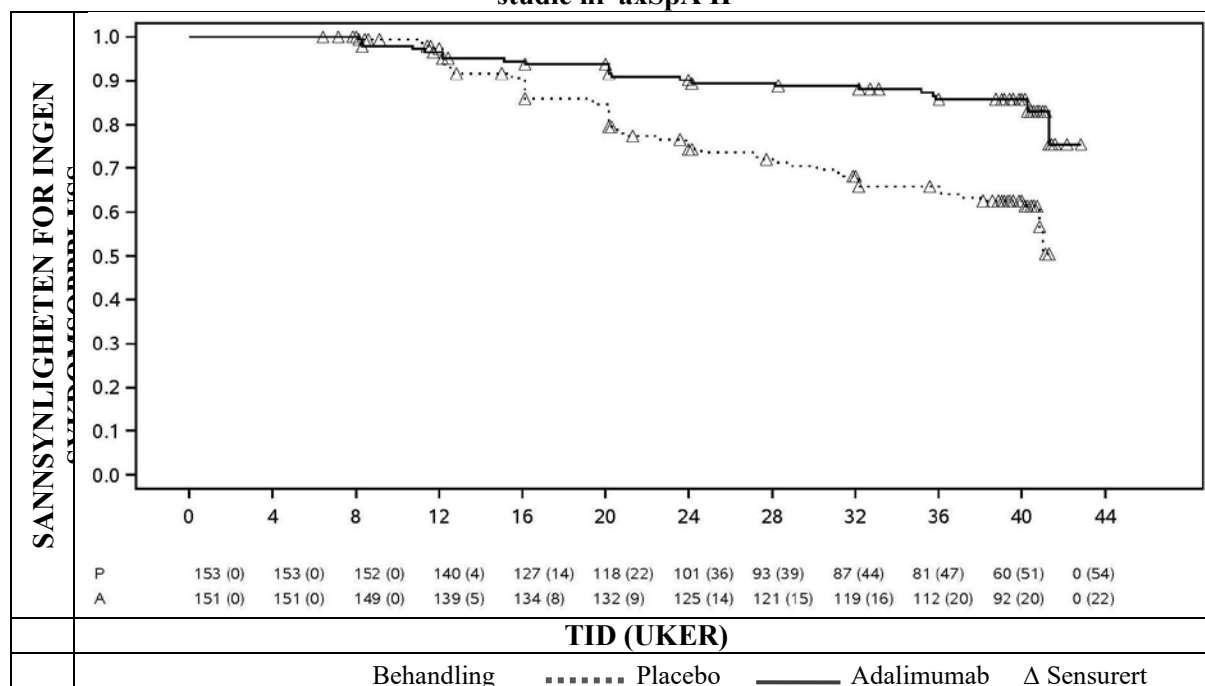
Studie nr-axSpA II

673 pasienter med aktiv nr-axSpA (gjennomsnittlig baseline sykdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0) som hadde en utilstrekkelig respons til ≥ 2 NSAIDs, eller en intoleranse for eller en kontraindikasjon for NSAIDs ble inkludert i den åpne studieperioden av nr-axSpA II hvor de fikk adalimumab 40 mg annenhver uke i 28 uker. Disse pasientene hadde også objektive bevis på inflammasjon i sakroilikalreddene eller ryggraden vist ved MR eller forhøyet hs-CRP. Pasientene som oppnådde vedvarende remisjon i minst 12 uker (N = 305) (ASDAS $< 1,3$ ved ukene 16, 20, 24 og 28) i løpet av den åpne studieperioden ble randomisert til å få enten fortsatt behandling med adalimumab 40 mg annenhver uke (N = 152) eller placebo (N = 153) i ytterligere 40 uker i en dobbeltblind,

placebokontrollert periode (total studievarighet på 68 uker). Pasienter som fikk sykdomsoppbluss i løpet av den dobbeltblinde perioden fikk adalimumab 40 mg 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 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (Figur 1).

Figur 1: Kaplan-Meier kurver som oppsummerer tid til sykdomsoppbluss i studie 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 den placebokontrollerte perioden for studie nr-axSpA II

Dobbeltblind Respons ved 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 sykdomsoppbluss ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Delvis oppbluss er definert som ASDAS $\geq 1,3$, men $< 2,1$ på 2 etterfølgende studiebesøk.

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

Psoriasisartritt

40 mg adalimumab 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.

Det er utilstrekkelig dokumentasjon av effekten av adalimumab hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende psoriasisleddskade på grunn av lavt antall pasienter i studien.

Tabell 15
ACR-respons i placebokontrollerte studier av psoriasisartritt
(Prosent av pasientene)

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

*** $p < 0,001$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

* $p < 0,05$ for alle sammenligninger mellom adalimumab og placebo

- Ikke aktuell

ACR-responser i PsA-studie I var lik både med og uten samtidig metotreksatbehandling.

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

Radiografiske forandringer ble vurdert i studiene av psoriasisartritt. Røntgenbilder av hender, håndledd og føtter ble tatt ved oppstart og uke 24 i den dobbeltblindede 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 (gjennomsnitt $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ i placebogruppen (ved uke 24) sammenlignet med $0,0 \pm 1,9$, ($p < 0,001$) i adalimumab-gruppen (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 plakksoriasis (≥ 10 % BSA og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var kandidater for systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserte, dobbeltblindede 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 plakksoriasis med samtidig hånd- og/eller fotpsoriasis, 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 psoriasisstudiene I og II var et primærendepunkt andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons fra behandlingsstart til uke 16 (se tabellene 16 og 17).

Tabell 16
Psoriasis studie I (REVEAL) effektresultater ved uke 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 814 n (%)
≥ 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 *versus* placebo

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

	Placebo N = 53 n (%)	Metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg annenhver uke 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 vs. placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs. metotreksat

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. 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 rebehandling.

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 evaluert. 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 pr. 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 plakkpsoriasis og hånd- og/eller fotpsoriasis. 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]).

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 adalimumab-behandling 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
Psoriasis studie IV effektresultater ved uke 16, 26 og 52

Endepunkt	Uke 16 Placebokontrollert		Uke 26 Placebokontrollert		Uke 52 Åpen
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 109	Adalimumab 40 mg annenhver uke N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F 'klar'/minimal og $\geq$ 2-grads forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Prosentvis endring i total fingernegl-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-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, dobbeltblindede, 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 ukers 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 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 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 hos hele adalimumabpopulasjonen 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
Effektresultater etter 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 hudsmarter^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 HS-relaterte hudsmarter vurdert til ≥ 3 , basert på «Numerisk Rating Scale» 0 – 10; 0 = ingen hudsmarter, 10 = hudsmarter så sterke som man kan forestille seg.

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 placebogrupper, sammenlignet med de i adalimumab-gruppen, 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^a som oppnådde 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 ukers behandling.

^b Pasienter som oppfylte 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 fikk 40 mg adalimumab ukentlig var HiSCR raten ved uke 48 på 68,3 % og ved uke 96 på 65,1 %. Mer langvarig behandling med adalimumab 40 mg ukentlig i 96 uker viste ingen nye sikkerhetsfunn.

Blant pasienter der behandlingen med adalimumab ble avsluttet ved uke 12, i studiene HS-I og HS-II, gikk HiSCR raten, 12 uker etter re-introduksjon av 40 mg adalimumab ukentlig, tilbake til nivåer tilsvarende de som ble observert før behandlingen ble stoppet (56,0 %).

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekten 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 TNF-antagonister 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-respondere ble ekskludert fra studiene og disse pasientene ble derfor ikke evaluert 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 $\geq$ 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 induksjon av remisjon og responsnivåer er vist i tabell 21.

Tabell 21
Induksjon av klinisk remisjon og respons
(Prosent av pasientene)

	CD-studie I: infliksimab-naïve pasienter			CD-studie II: infliksimab-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 sammenligninger av forholdene 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
(Prosent av pasientene)

	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 for $\geq$ 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 for $\geq$ 90 dager ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Av de som fikk 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 (18 % vs. 9 %, $p = 0,031$) og studie UC-II (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 for studiepopulasjonen fra UC-II er vist i tabell 23.

Tabell 23
Respons, remisjon og tilheling av slimhinner i studie UC-II
(Prosent av pasientene)

	Placebo	Adalimumab 40 mg annenhver uke
Uke 52	N = 246	N = 248
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remisjon	9 %	17 %*
Tilheling av slimhinner	15 %	25 %*
Steroid-fri remisjon ≥ 90 dager ^a	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 sammenligning av proporsjoner

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

^a Av de som mottar kortikosteroider ved baseline

Av de pasientene som hadde en respons i uke 8, oppnådde 47 % respons, 29 % var i remisjon, 41 % hadde tilheling av slimhinner, 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, dobbeltblindede, 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 obligatorisk 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 langtids-forlengelsesstudie 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 på placebo (se figur 2).

Tabell 24
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)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

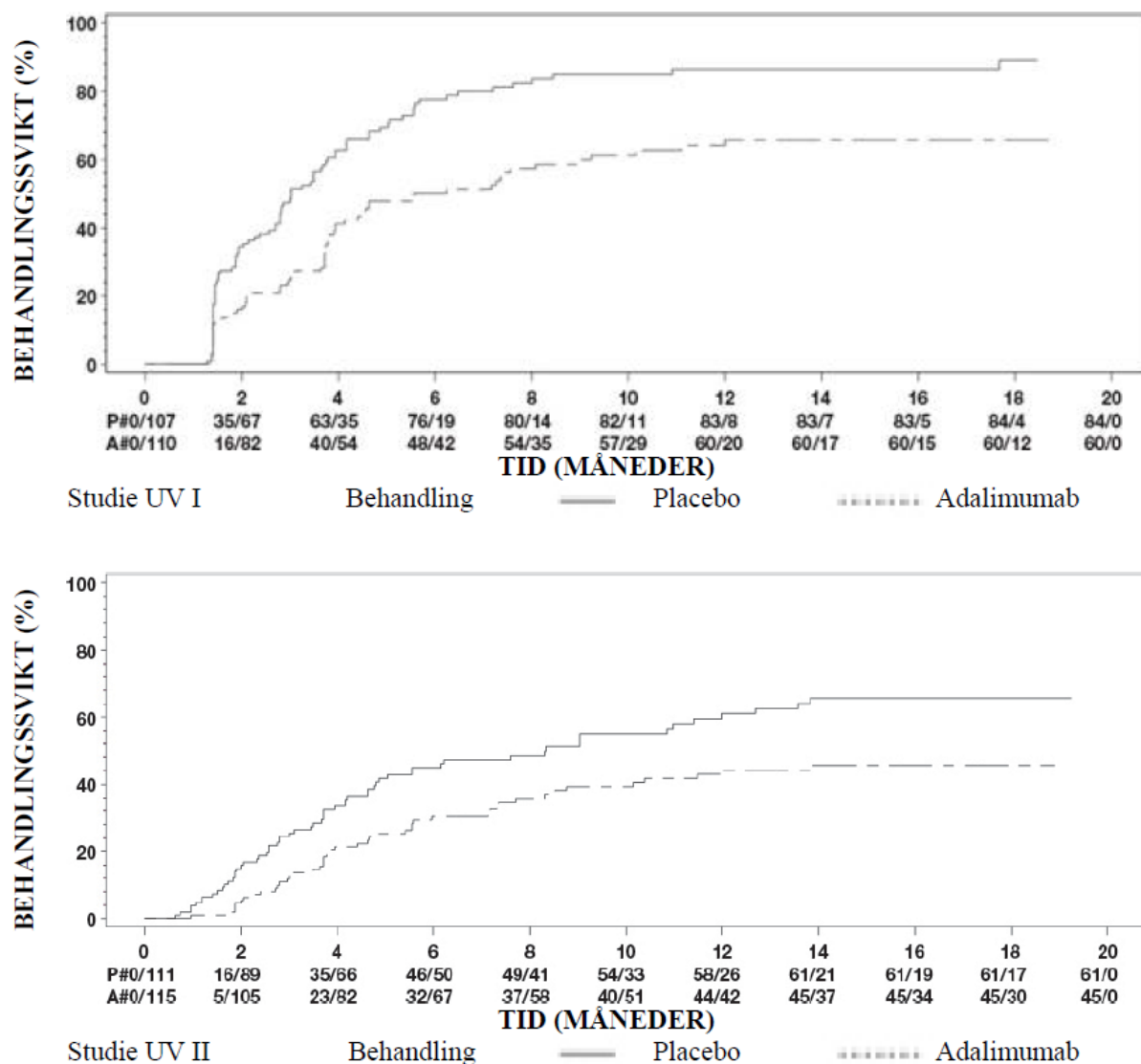
Merk: Behandlingssvikt ved eller etter uke 6 (studie UV I), eller ved eller etter uke 2 (studie UV II), ble regnet som en hendelse. Frafall som skyldtes andre grunner enn behandlingssvikt ble sensurert på tidspunktet for frafall.

^aHR av adalimumab vs placebo fra ‘proportional hazards regression’ med behandling som faktor.

^b2-sidet p-verdi fra log rank test.

^cNE = kan ikke estimeres. Færre enn halvparten av risikopasientene hadde en hendelse.

Figur 2
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 som sammen definerer behandlingssvikt. 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 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 dannes under behandling med adalimumab. Dannelse av anti-adalimumab antistoffer er knyttet til økt clearance og redusert effekt av adalimumab. Det finnes ingen tydelig sammenheng mellom forekomsten av anti-adalimumab antistoffer og forekomsten 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 course 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-steroidale anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI 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 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 hos ≥ 3 til 6 pediatrisk ACR kjernekriterier, ≥ 2 aktive ledd og forbedring av > 30 % hos ikke flere enn 1 av 6 kriterier. Etter 32 uker eller ved sykdomsoppbluss kunne pasientene inkluderes i forlengelsen til den åpne behandlingsdelen (OLE).

Tabell 26
Pediatrisk ACR 30-respons i JIA-studien

Gruppe	Metotreksat		Uten metotreksat	
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 responser 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 for opptil 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 adalimumab 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.

Pediatrisk 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 pediatrisk 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 subkutan 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 av 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 plakksoriasis

Effekten av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 114 pediatriske pasienter fra alderen 4 år med alvorlig kronisk plakksoriasis (definert ved PGA $\geq$ 4 eller $>$ 20 % BSA eller $>$ 10 % BSA inkludert veldig tykke lesjoner eller PASI $\geq$ 20 eller PASI $\geq$ 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
Pediatrik plakksoriasis – effektresultater ved uke 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg annenhver uke 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 ungdom

Det finnes ingen kliniske studier med adalimumab hos ungdom med HS. Effekten av adalimumab for behandling av ungdom med HS er forventet basert på demonstrert effekt og eksponering/respons-forhold hos voksne pasienter med HS og sannsynligheten for at sykdomsforløp, patofysiologi og effekt av legemidlet er vesentlig lik som for voksne ved de samme eksponeringsnivåer. Sikkerheten av den anbefalte dosen for adalimumab hos ungdom med HS er basert på sikkerhetsprofilen observert på tvers av indikasjonene ved bruk hos både voksne og pediatriske pasienter ved lik eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

Pediatrik Crohns sykdom

Adalimumab ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet klinisk studie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av induksjons- og vedlikeholdsbehandling med doser avhengig av kroppsvekt ($<$ 40 kg eller $\geq$ 40 kg) hos 192 pediatriske pasienter i alderen mellom 6 og 17 år (inkludert) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD), definert som Pediatrik Crohns sykdom Activity Index

(PCDAI) score > 30. Pasientene måtte ha mislyktes på konvensjonell terapi (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

Pasientvekt	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 primære 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
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 *versus* lav dose, sammenligning.

Tabell 30
Pediatrik CD studie
Seponering av kortikosteroider eller immunmodulerende midler og fistelremisjon

	Standard dose 40/20 mg annenhver uke	Lav dose 20/10 mg annenhver uke	P-verdi¹
Seponering av kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uke 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uke 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering av immunmodulerende midler²	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* lav dose, sammenligning.

² Immunsuppressiv 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 parametere 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 $PMS \leq 2$ 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 adalimumabinduksjonsgruppene 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 %)
^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 (definert som Mayo endoskopi subscore ≤ 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

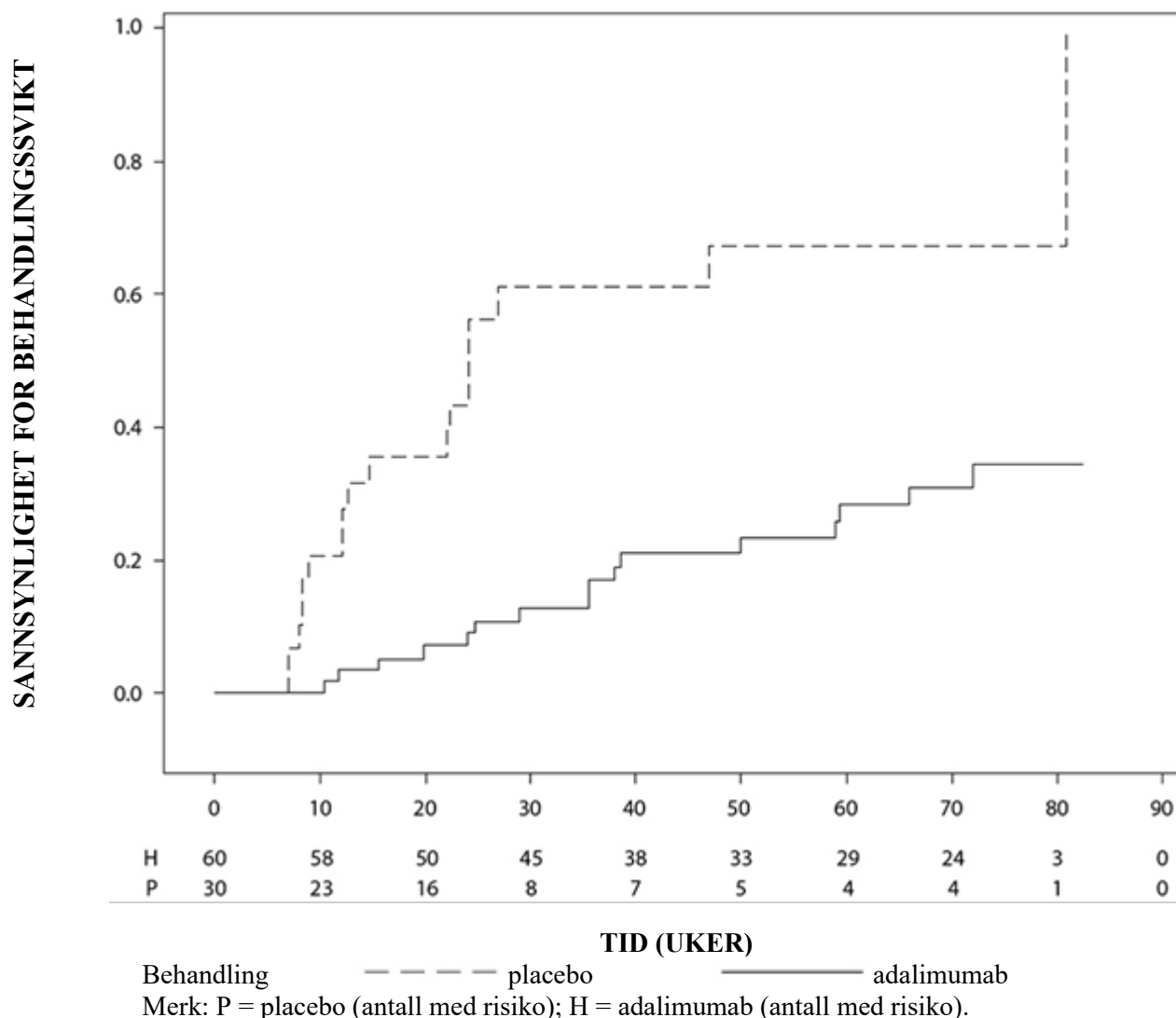
Sikkerhet og effekt av adalimumab ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie med 90 pediatriske pasienter mellom 2 og < 18 år med aktiv JIA-assosiert ikke-infeksiøs fremre uveitt, som ikke responderte på behandling etter minst 12 ukers behandling med metotreksat. Pasientene fikk 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 forlenget tiden til behandlingssvikt signifikant, sammenlignet med placebo (se figur 3, $p < 0,0001$ ved log rank test). 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 pediatrik uveitt



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 enkelt dose på 40 mg 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 terminalfase halveringstiden 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 «trough»-konsentrasjon ved steady-state på henholdsvis omkring 5 mikrog/ml (uten samtidig metotreksat) og 8 til 9 mikrog/ml (med samtidig metotreksat). «Trough»-nivåene 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 administrering 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 adalimumabkonsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon 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 administrering av 24 mg/m² (maksimum 40 mg) subkutan annenhver uke hos pasienter med entesittrelatert artritt i alderen 6 til 17 år, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon 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 spondyloartritt, var den gjennomsnittlige «trough» steady-state konsentrasjonen $8,0 \pm 4,6$ mikrog/ml ved uke 68.

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

Etter subkutan administrering av 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) annenhver uke hos pediatriske pasienter med kronisk plakksoriasis, var gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon 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 «trough»-konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 7 til 8 mikrog/ml ved uke 2 og uke 4. Gjennomsnittlig «trough»-konsentrasjon i serum ved steady-state fra uke 12 til 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 populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering, basert på farmakinetikk 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 ved uke 0 etterfulgt av 40 mg adalimumab ved uke 2 en «trough» konsentrasjon 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 «trough» konsentrasjon av adalimumab i serum på ca. 12 mikrog/ml i induksjonsperioden. Gjennomsnittlige «trough»-nivåer 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) «trough» konsentrasjoner 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) «trough» konsentrasjoner 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 «trough» konsentrasjoner 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) serumkonsentrasjoner 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 «trough»-nivået 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 «trough»-nivåer 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 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 populasjonsfarmakokinetisk modellering 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-responsforhold i pediatrik populasjon

På bakgrunn av data fra kliniske prøver hos pasienter med JIA (pJIA and 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 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).

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 føtal 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 OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumfosfatmonobasisk monohydrat
Natriumfosfatdibasisk heptahydrat
Ravsyre
Dibasisk natriumsuksinat
Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Mannitol
Polysorbat 20
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

30 måneder

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 Imraldi ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn kan oppbevares ved temperaturer opptil maksimalt 25 °C for en periode på opptil 31 dager. Sprøyten eller pennen må beskyttes mot lys, og kastes hvis den ikke brukes innen 31 dager.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette, et gummistempel (klorobutyl), en stempelstav, en sikkerhetshylse og et fingergrep til pasientbruk.

Pakning med:

- 1 ferdigfylt sprøyte med 2 spritservietter
- 2 ferdigfylte sprøyter hver med 1 spritserviett
- 4 ferdigfylte sprøyter hver med 1 spritserviett
- 6 ferdigfylte sprøyter hver med 1 spritserviett

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, endose i ferdigfylt penn til pasientbruk, som inneholder en ferdigfylt sprøyte. Sprøyten inni pennen er laget av type I glass med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette og et gummistempel (klorobutyl).

Pakninger med:

- 1 ferdigfylt penn med 2 spritservietter
- 2 ferdigfylte penner, hver med 1 spritserviett
- 4 ferdigfylte penner, hver med 1 spritserviett
- 6 ferdigfylte penner, hver med 1 spritserviett

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2017

Dato for siste fornyelse: 29. april 2022

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(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) 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(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danmark

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republikken Korea

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 Delft
Nederland

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 milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Imraldi i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet med den nasjonale kompetente myndigheten angående opplæringsprogrammets innhold og format, inkludert distribusjonsmetoder og alle øvrige aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet består av et Pasientkort.

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedelementer:

- alvorlige infeksjoner
- tuberkulose
- kreft
- problemer med nervesystemet
- vaksinasjoner

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE (PAKNING MED FERDIGFYLT SPRØYTE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 spritservietter

2 ferdigfylte sprøyter

2 spritservietter

4 ferdigfylte sprøyter

4 spritservietter

6 ferdigfylte sprøyter

6 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ikke fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.

Åpne.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1216/002 2 ferdigfylte sprøyter
EU/1/17/1216/003 4 ferdigfylte sprøyter
EU/1/17/1216/004 6 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imraldi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/0,8 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (PAKNING MED FERDIGFYLT PENN)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 spritservietter

2 ferdigfylte penner

2 spritservietter

4 ferdigfylte penner

4 spritservietter

6 ferdigfylte penner

6 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ikke fjern kanyleheten før du er klar til å injisere.

Det finnes ingen knapp på den ferdigfylte pennen din.

Åpne.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/005 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1216/006 2 ferdigfylte penner
EU/1/17/1216/007 4 ferdigfylte penner
EU/1/17/1216/008 6 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imraldi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/0,8 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (HETTEGLASSPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

Inneholder 2 esker, og hver eske er kun til én enkelt injeksjon

Inneholder 2 esker, og hver eske inneholder:

1 hetteglass

1 sterilt injeksjonssprøyte

1 steril kanyle

1 sterilt hetteglassadapter

2 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpne.

Kun til engangsbruk.

Til pediatrik bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imraldi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE ESKE (HETTEGLASSPAKNING)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imraldi 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
1 sterilt injeksjonssprøyte
1 steril kanyle
1 sterilt hetteglassadapter
2 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpne.

Kun til engangsbruk.

Til pediatriisk bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imraldi 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/0,8 ml

6. ANNET

Kun til engangsbruk

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE (PAKNING MED FERDIGFYLT SPRØYTE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumfosfatmonobasisk monohydrat, natriumfosfatdibasisk heptahydrat, ravsyre, dibasisk natriumsuksinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

2 spritservietter

2 ferdigfylte sprøyter

2 spritservietter

4 ferdigfylte sprøyter

4 spritservietter

6 ferdigfylte sprøyter

6 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ikke fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.

Åpne.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/010 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1216/011 2 ferdigfylte sprøyter
EU/1/17/1216/012 4 ferdigfylte sprøyter
EU/1/17/1216/013 6 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imraldi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske
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**YTRE ESKE (PAKNING MED FERDIGFYLT PENN)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
adalimumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 40 mg adalimumab i 0,4 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumfosfatmonobasisk monohydrat, natriumfosfatdibasisk heptahydrat, ravsyre, dibasisk natriumsuksinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

2 spritservietter

2 ferdigfylte penner

2 spritservietter

4 ferdigfylte penner

4 spritservietter

6 ferdigfylte penner

6 spritservietter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ikke fjern kanylehetten før du er klar til å injisere.

Det finnes ingen knapp på den ferdigfylte pennen din.

Åpne.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1216/014 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1216/015 2 ferdigfylte penner
EU/1/17/1216/016 4 ferdigfylte penner
EU/1/17/1216/017 6 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imraldi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske
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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte adalimumab

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 din vil også gi deg et Pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Imraldi og under behandling med Imraldi. Ha dette Pasientkortet på deg under behandlingen, og i 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Imraldi.
- 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 Imraldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imraldi
3. Hvordan du bruker Imraldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imraldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Imraldi er og hva det brukes mot

Imraldi inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på immunsystemet (forsvarssystemet) i kroppen din.

Imraldi brukes til behandling av:

- revmatoid artritt,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- entesittrelatert artritt,
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt),
- aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt,
- psoriasisartritt,
- psoriasis,
- hidrosadenitt,
- Crohns sykdom,
- ulcerøs kolitt og
- ikke-infeksiøs uveitt.

Virkestoffet i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (kalt tumornekrosefaktor – TNF α), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstandene listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF α reduserer Imraldi betennelsesprosessen i disse sykdommene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Imraldi brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å behandle din revmatoid artritt.

Imraldi kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Imraldi kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Imraldi sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Imraldi brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasienter få Imraldi for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggstølen.

Imraldi brukes til å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Imraldi brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Imraldi kan minske skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedre fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, og føre til smuldring, fortykkelse og løsløsing fra neglesengen som kan være smertefull. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Imraldi brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Imraldi brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom som veier 30 kg eller mer, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) 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.

Imraldi brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Imraldi kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Imraldi brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Imraldi brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Imraldi brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Imraldi virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker Imraldi

Bruk ikke Imraldi

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en kraftig infeksjon, inkludert 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 lege eller apotek før du bruker Imraldi.

Allergisk reaksjon

- Dersom du får **allergiske reaksjoner** med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Imraldi, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom du har en **infeksjon**, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår), må du snakke med legen før du begynner å bruke Imraldi. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Imraldi. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svakt immunsystem) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av **tuberkulose** hos pasienter under behandling med Imraldi, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Imraldi-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i Pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- 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 burde teste deg for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Kirurgisk inngrep eller inngrep i tennene

- Hvis du skal **opereres eller ha inngrep i tennene** skal du si fra til legen din at du bruker Imraldi. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en **demyeliniserende sykdom** (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nerver, som multippel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Imraldi. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksine

- Enkelte **vaksiner** inneholder svekkede, men levende former av sykdomsforårsakende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Imraldi. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Imraldi startes. Hvis du blir behandlet med Imraldi mens du er gravid, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Imraldi under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har **lett hjertesvikt** og du behandles med Imraldi, skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter), skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Imraldi.

Feber, blåmerke, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodlegemer til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får **feber** som ikke forsvinner, får **blåmerker** eller **blør** svært lett eller ser svært **blek** ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer **kreft** hos barn og voksne som får Imraldi eller andre TNF α -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få **lymfom** (som angriper lymfesystemet) og leukemi (som angriper blod og benmarg). Hvis du tar Imraldi, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Imraldi. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Imraldi.
- I tillegg har tilfeller av **ikke-melanom hudkreft** blitt sett hos pasienter som får Imraldi. Fortell legen din hvis områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader 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 α -blokkere. Dersom du har KOLS, eller du er storrrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Syndrom som ligner på lupus

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Imraldi føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Ikke gi Imraldi til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk den 40 mg ferdigfylte sprøyten hvis det anbefales andre doser enn 40 mg.

Andre legemidler og Imraldi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Imraldi kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Imraldi sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. 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 Imraldi.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imraldi 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 adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Imraldi kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Imraldi 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 Imraldi under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Imraldi.

Imraldi inneholder natrium og sorbitol

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hver ferdigfylt sprøyte. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet.

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 Imraldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er kun tilgjengelig med 40 mg dose. Det er derfor ikke mulig å administrere Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 40 mg. Ved behov for en annen dose skal andre presentasjoner brukes.

Imraldi injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Imraldi. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Imraldi, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Barn med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på samme dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det 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 med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Imraldi annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra to uker senere. Hvis det er behov for en raskere effekt, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke hvis dosen ikke fungerer godt nok.

Barn og ungdom med Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosefrekvensen til 20 mg hver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Imraldi-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Imraldi ved ikke-infeksiøs uveitt. Imraldi kan også gis alene.

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

Imraldi gis ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon). For instruksjoner for bruk, se avsnitt 7.

Dersom du tar for mye av Imraldi

Dersom du ved et uhell injiserer Imraldi oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Imraldi

Dersom du har glemt å ta Imraldi, 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 Imraldi

Beslutningen om å avbryte behandling med Imraldi bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter avsluttet behandling.

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 4 måneder eller lenger etter siste injeksjon med Imraldi.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du **umiddelbart søke legehjelp**:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen 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 for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

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 muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) 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,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet går rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (opphovning med koagulert blod),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernekl og tånekl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem (oppsamling av væske i kroppen som gjør at vev som er påvirket hovner opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati (skade på 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i den optiske øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand 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),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 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 adalimumab 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 opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

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 Imraldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Imraldi ferdigfylt sprøyte oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 28 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur må sprøyten brukes innen 28 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 på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imraldi

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydroklormonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Imraldi ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som en 0,8 ml klar til blakket og fargeløs til lysebrun løsning.

Imraldi fås som pakninger med 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) sprøyte(r) (type I glass) med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette, et gummistempel, en stempelstav, en sikkerhetshylse og et fingergrep til pasientbruk og henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 spritservietter inkludert i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Tilvirker

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

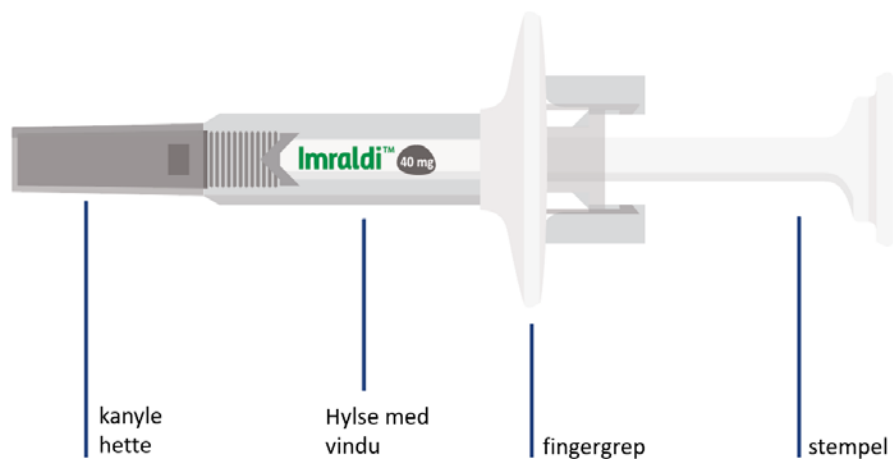
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

Følg denne veiledningen nøye, så vil injisering snart bli en rutinesak for deg.

- Før du injiserer, be lege eller sykepleier om å vise deg hvordan du bruker din ferdigfylte sprøyte. Legen eller sykepleieren din vil forsikre seg om at du vet hvordan du bruker sprøyten på riktig måte.

Din ferdigfylte sprøyte med enkeltdose



Når du har trykket stempelet helt ned, vil kanylen trekke seg tilbake for å hjelpe med å forhindre skade fra kanylestikk.

Vedlikehold av den ferdigfylte sprøyten

Oppbevaring av sprøyten

- Oppbevar sprøyten i kjøleskapet, men ikke frys den.
- Oppbevar sprøyten i esken sin og vekk fra lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Destruksjon av sprøyten

- Bruk hver sprøyte kun én gang. Bruk aldri en sprøyte om igjen.
- Kast sprøyten i en spesialbeholder slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

Forsiktig

- Hvis du mistet sprøyten med kanylehetten PÅ, kan du fint bruke sprøyten. Hvis du mistet sprøyten med kanylehetten AV, må du ikke bruke den. kanylen kan ha blitt skitten eller skadet.
- Du må ikke bruke en skadet sprøyte.

Pleie av injeksjonsstedet

- Velg et område med kroppsfett:
Områder med kroppsfett, som magen din, er generelt de beste injeksjonsstedene. Områder med kroppsfett er lettere å klemme fast og det er lettere å føre inn kanylen riktig.
- Bruk forskjellige injeksjonssteder hver gang:
Når du velger injeksjonssted, velg et område som du ikke har brukt nylig for å unngå sårhet og blåmerker.
- Trykk stempelet sakte ned:
Noen ganger kan raske injeksjoner være smertefulle. Hvis du trykker stempelet sakte ned, kan det gjøre injeksjonen mer behagelig for deg.

Hvordan injisere med den ferdigfylte sprøyten

1. Samle sammen det du trenger



Plasser den ferdigfylte sprøyten og spritservietter på en ren, tørr overflate.

- Husk å vaske hendene!
- Ikke ta av kanylehetten ennå!

2. Vent 15–30 minutter



Vent 15–30 minutter på at den ferdigfylte sprøyten når romtemperatur, som vil gjøre injeksjonen mindre smertefull.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

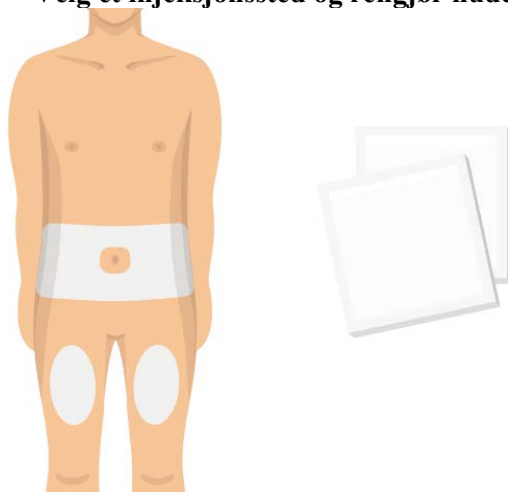
3. Inspiser legemidlet og utløpsdatoen



Sørg alltid for at legemidlet er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler og ikke har utløpt på dato. Hvis legemidlet ikke er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler eller hvis det har utløpt på dato, må du ikke bruke det. Det kan hende du vil se en eller flere luftbobler, det er helt i orden. Det er ingen grunn til å fjerne dem.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

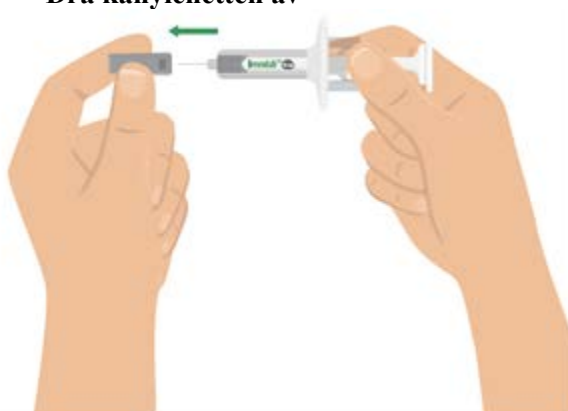
4. Velg et injeksjonssted og rengjør huden



Velg et injeksjonssted på kroppen. Magen din (unntatt området rundt navlen) eller lårene er best. Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett. Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.

- Unngå hud som er sår, har blåmerker, har arr, som flasser eller har røde flekker.

5. Dra kanylehetten av

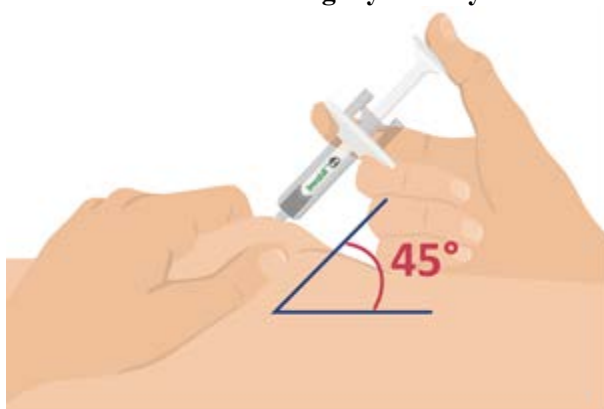


Dra kanylehetten forsiktig av.

Det er normalt å se noen få dråper væske komme ut av kanylen.

Hvis du tar av kanylehetten før du er klar til å injisere, ikke sett kanylehetten på plass igjen. Dette kan bøye eller skade kanylen. Du kan stikke deg eller søle legemiddel ved et uhell.

6. Klem tak i huden og trykk kanylen inn



Ta forsiktig tak i huden din og trykk kanylen helt igjennom huden i en vinkel på ca. 45 grader.

7. Trykk stempelet helt ned



Hold sprøyten stille og trykk stempelet helt ned.

Løft deretter tommelen for å la kanylen trekke inn i sprøytehylsen igjen.

8. Fjern sprøyten og kast den

Du fikk hele dosen hvis...

- ✓ Kanylen er tilbaketrukket
- ✓ Stempelstaven gikk helt ned
- ✓ Ingen legemiddellekkasje (en liten dråpe er ok)



Dra sprøyten vekk fra huden.

Når du har injisert Imraldi, forsikre deg om at kanylen har trukket seg tilbake og kast umiddelbart den brukte sprøyten i en spesialbeholder slik lege, sykepleier eller apotek fortalte deg.

- Usikker på om du fikk hele dosen? Kontakt lege, sykepleier eller apotek.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

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 din vil også gi deg et Pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Imraldi og under behandling med Imraldi. Ha dette Pasientkortet på deg under behandlingen, og i 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Imraldi.
- 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 Imraldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imraldi
3. Hvordan du bruker Imraldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imraldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Imraldi er og hva det brukes mot

Imraldi inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på immunsystemet (forsvarssystemet) i kroppen din.

Imraldi brukes til behandling av:

- revmatoid artritt,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- entesittrelatert artritt,
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt),
- aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt,
- psoriasisartritt,
- psoriasis,
- hidrosadenitt,
- Crohns sykdom,
- ulcerøs kolitt og
- ikke-infeksiøs uveitt.

Virkestoffet i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (kalt tumornekrosefaktor – TNF α), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstandene listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF α reduserer Imraldi betennelsesprosessen i disse sykdommene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Imraldi brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å behandle din revmatoid artritt.

Imraldi kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Imraldi kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Imraldi sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Imraldi brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasienter få Imraldi for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggstølen.

Imraldi brukes til å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Imraldi brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Imraldi kan minske skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedre fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, og føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefull. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Imraldi brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Imraldi brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom som veier 30 kg eller mer, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

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.

Imraldi brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Imraldi kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Imraldi brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Imraldi brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Imraldi brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Imraldi virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker Imraldi

Bruk ikke Imraldi

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en kraftig infeksjon, inkludert 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 lege eller apotek før du bruker Imraldi.

Allergisk reaksjon

- Dersom du får **allergiske reaksjoner** med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Imraldi, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom du har en **infeksjon**, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår), må du snakke med legen før du begynner å bruke Imraldi. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Imraldi. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svakt immunsystem) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av **tuberkulose** hos pasienter under behandling med Imraldi, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Imraldi-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i Pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- 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 burde teste deg for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Kirurgisk inngrep eller inngrep i tennene

- Hvis du skal **opereres eller ha inngrep i tennene** skal du si fra til legen din at du bruker Imraldi. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en **demyeliniserende sykdom** (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nerver, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Imraldi. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksine

- Enkelte **vaksiner** inneholder svekkede, men levende former av sykdomsforårsakende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Imraldi. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Imraldi startes. Hvis du blir behandlet med Imraldi mens du er gravid, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Imraldi under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har **lett hjertesvikt** og du behandles med Imraldi, skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter), skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Imraldi.

Feber, blåmerke, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodlegemer til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får **feber** som ikke forsvinner, får **blåmerker** eller **blør** svært lett eller ser svært **blek** ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer **kreft** hos barn og voksne som får Imraldi eller andre TNF α -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). Hvis du tar Imraldi, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Imraldi. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Imraldi.
- I tillegg har tilfeller av **ikke-melanom hudkreft** blitt sett hos pasienter som får Imraldi. Fortell legen din hvis områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader 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 α -blokkere. Dersom du har KOLS, eller du er storryker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Syndrom som ligner på lupus

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Imraldi føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Ikke gi Imraldi til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk den 40 mg ferdigfylte pennen hvis det anbefales andre doser enn 40 mg.

Andre legemidler og Imraldi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Imraldi kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Imraldi sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept. Kombinasjonen av Imraldi og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt, basert på den mulige økte risikoen for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. 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 Imraldi.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imraldi 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 adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Imraldi kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Imraldi 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 Imraldi under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Imraldi.

Imraldi inneholder natrium og sorbitol

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hver ferdigfylt penn. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet.

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 Imraldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er kun tilgjengelig med 40 mg dose. Det er derfor ikke mulig å administrere Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 40 mg. Ved behov for en annen dose skal andre presentasjoner brukes.

Imraldi injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Imraldi. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Imraldi, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på samme dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det 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 med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 80 mg ved oppstart (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Imraldi annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra to uker senere. Hvis det er behov for en raskere effekt, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosefrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av din respons.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire injeksjoner på én dag eller 2 injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke dosen til 40 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Imraldi-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to injeksjoner på én dag), to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Imraldi ved ikke-infeksiøs uveitt. Imraldi kan også gis alene.

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

Imraldi gis ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon). For instruksjoner for bruk, se avsnitt 7.

Dersom du tar for mye av Imraldi

Dersom du ved et uhell injiserer Imraldi oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Imraldi

Dersom du har glemt å ta Imraldi, 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 Imraldi

Beslutningen om å avbryte behandling med Imraldi bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter avsluttet behandling.

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 4 måneder eller lenger etter siste injeksjon med Imraldi.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du **umiddelbart søke legehjelp**:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen 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 for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

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 muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) 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,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet går rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (opphovning med koagulert blod),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (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 (oppsamling av væske i kroppen som gjør at vev som er påvirket hovner opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (skade på 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i den optiske øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand 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),
- betennelse i blodkarene i huden,

- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 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 adalimumab 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 opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

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 Imraldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Imraldi ferdigfylt penn oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) for en periode på maksimum 28 dager – sørg for å beskytte den mot lys. I det øyeblikk den tas fra kjøleskap for oppbevaring i romtemperatur må pennen brukes innen 28 dager eller kastes, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet.

Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imraldi

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydroklormonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Imraldi ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som en 0,8 ml klar til blakket og fargeløs til lysebrun løsning.

Imraldi fås som pakninger med 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) penn(er) som inneholder en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette og et gummistempel, til pasientbruk og henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 spritservietter inkludert i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Tilvirker

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 66 16 40 32

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

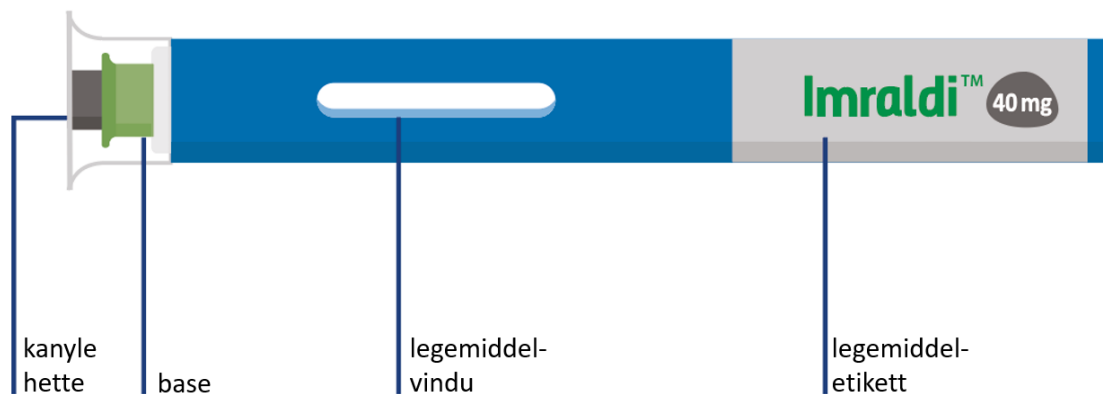
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

Følg denne veiledningen nøye, så vil injisering snart bli en rutinesak for deg.

- Før du injiserer, be lege eller sykepleier om å vise deg hvordan du bruker din ferdigfylte penn. Legen eller sykepleieren din vil forsikre seg om at du vet hvordan du bruker pennen på riktig måte.

Din ferdigfylte penn med enkeltdose



Det finnes ingen knapp på den ferdigfylte pennen din.

Kanylen er skjult under den grønne basen. Når du trykker den ferdigfylte pennen bestemt mot huden, vil injeksjonen starte automatisk.

Vedlikehold av den ferdigfylte pennen

Oppbevaring av pennen

- Oppbevar pennen i kjøleskapet, men ikke frys den.
- Oppbevar pennen i esken sin og vekk fra lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Destruksjon av pennen

- Bruk hver penn kun én gang. Bruk aldri en penn om igjen.
- Kast pennen i en spesialbeholder, slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

Forsiktig

- Hvis du mistet pennen med kanylehetten PÅ, kan du fint bruke pennen. Hvis du mistet pennen med kanylehetten AV, må du ikke bruke den. Kanylen kan ha blitt skitten eller skadet.
- Du må ikke bruke en skadet penn.

Pleie av injeksjonsstedet

- Velg et område med kroppsfett:
Områder med kroppsfett, som magen din, er generelt de beste injeksjonsstedene. I områder med kroppsfett er det lettere å føre inn kanylen riktig.
- Bruk forskjellige injeksjonssteder hver gang:
Når du velger injeksjonssted, velg et område som du ikke har brukt nylig for å unngå sårhet og blåmerker.

Hvordan injisere med den ferdigfylte pennen

1. Samle sammen det du trenger



Plasser den ferdigfylte pennen og spritservietter på en ren, tørr overflate.

- Husk å vaske hendene!
- Ikke ta av kanylehetten ennå!

2. Vent 15–30 minutter



Vent 15–30 minutter på at den ferdigfylte pennen når romtemperatur, som vil gjøre injeksjonen mindre smertefull.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

3. Inspiser legemidlet og utløpsdatoen

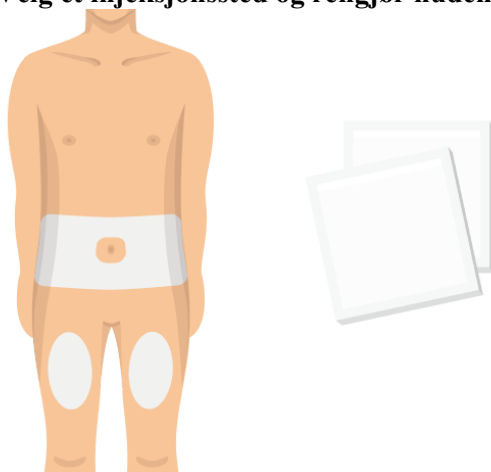


Sørg alltid for at legemidlet er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler og ikke har utløpt på dato. Hvis legemidlet ikke er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler eller hvis det har utløpt på dato, må du ikke bruke det.

Det kan hende du vil se en eller flere luftbobler, det er helt i orden. Det er ingen grunn til å fjerne dem.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

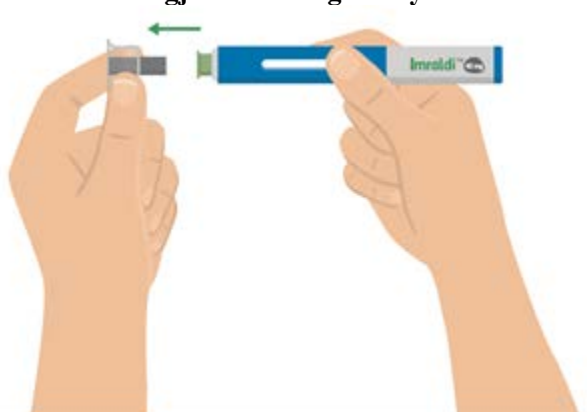
4. Velg et injeksjonssted og rengjør huden



Velg et injeksjonssted på kroppen. Magen din (unntatt området rundt navlen) eller lårene er best. Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett. Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.

- Unngå hud som er sår, har blåmerker, har arr, som flasser eller har røde flekker.

5. Dra den gjennomsiktige kanylehetten av

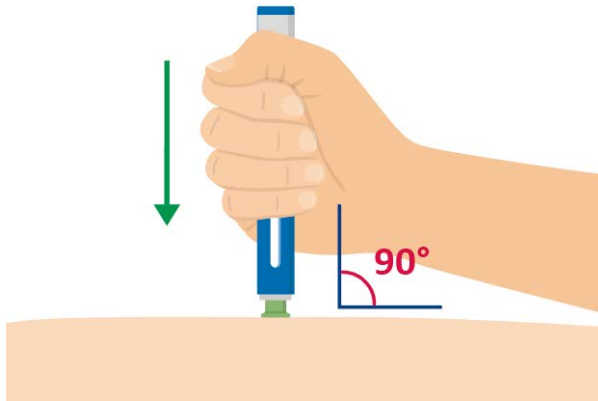


Dra den gjennomsiktige kanylehetten med metallkjerne forsiktig av pennen.

Det er normalt å se noen få dråper væske komme ut av kanylen.

Hvis du tar av kanylehetten før du er klar til å injisere, **ikke sett kanylehetten på plass igjen**. Dette kan bøye eller skade kanylen. Du kan stikke deg eller søle legemiddel ved et uhell.

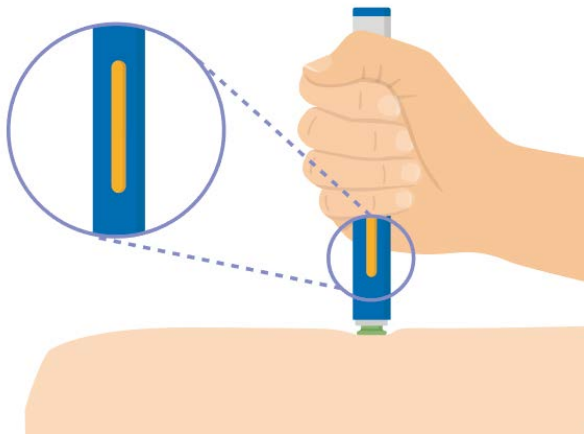
6. Plasser den grønne basen, trykk ned og hold stille



Plasser den grønne basen i rett vinkel (90 grader) mot huden din, og trykk hele den ferdigfylte pennen bestemt ned for å starte injeksjonen.

- Når du trykker ned, starter injeksjonen. Du kan høre et første klikk.

7. Fortsett å holde pennen stille



Hold pennen mot huden helt til den gule indikatoren fyller legemiddelvinduet og slutter å bevege seg.

- Flere sekunder senere kan du høre et klikk nummer to.

8. Sjekk at injeksjonen er ferdig og kast pennen

Du fikk hele dosen hvis...

- ✓ *"Hele" vinduet er gult*
- ✓ *Ingen legemiddellekkasje
(en liten dråpe er ok)*



Når du har injisert Imraldi, forsikre deg om at hele legemiddelvinduet er gult.

Kast den brukte pennen i en spesialbeholder, slik lege, sykepleier eller apotek fortalte deg.

- Usikker på om du fikk hele dosen? Kontakt lege, sykepleier eller apotek.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imraldi 40 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning adalimumab

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 får Imraldi og under behandling med Imraldi. Ha dette Pasientkortet på deg eller barnet ditt under behandlingen, og i 4 måneder etter ditt barns siste injeksjon med Imraldi.
- 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 på ditt barns.
- Kontakt legen til barnet ditt 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 Imraldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Imraldi
3. Hvordan du bruker Imraldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imraldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Imraldi er og hva det brukes mot

Imraldi inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på immunsystemet (forsvarssystemet) i kroppen din.

Imraldi brukes til behandling av:

- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- entesittrelatert artritt,
- pediatrik plakkpsoriasis,
- hidrosadenitt hos ungdom,
- pediatrik Crohns sykdom,
- pediatrik ulcerøs kolitt,
- pediatrik uveitt.

Virkestoffet i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (kalt tumornekrosefaktor – TNF α), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstandene listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF α reduserer Imraldi betennelsesprosessen i disse sykdommene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Imraldi brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse

legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasienter få Imraldi for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, og føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefull. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Imraldi brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 4 til 17 år, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos ungdom

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.

Imraldi brukes til å behandle hidrosadenitt hos ungdom over 12 år. Imraldi kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi.

Pediatrisk Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Imraldi er indisert til behandling av Crohns sykdom hos barn fra 6 til 17 år. Pasienter kan først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasienter få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen.

Pediatrisk ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen. Imraldi brukes til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos barn 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 Imraldi for å redusere tegn og symptomer på sykdommen.

Pediatrisk uveitt

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Imraldi brukes til å behandle barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Imraldi virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Imraldi

Bruk ikke Imraldi

- 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 en kraftig infeksjon, inkludert tuberkulose (se “Advarsler og forsiktighetsregler”). Det er viktig at du informerer legen om barnet ditt har symptomer på infeksjon, som for eksempel feber, sår, tretthet, problemer med tennene.
- Dersom barnet ditt har moderat til alvorlig hjertesvikt. Det er viktig at du forteller legen hvis barnet ditt har eller har hatt en alvorlig hjertesykdom (se “Advarsler og forsiktighetsregler”).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med ditt barns lege eller apotek før du bruker Imraldi.

Allergisk reaksjon

- Dersom barnet ditt får **allergiske reaksjoner** med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Imraldi, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom barnet ditt har en **infeksjon**, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår), må du snakke med legen før barnet ditt begynner å bruke Imraldi. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Barnet ditt kan lettere få infeksjoner mens det behandles med Imraldi. Denne risikoen kan være større hvis hans/hennes lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svakt immunsystem) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av **tuberkulose** hos pasienter under behandling med Imraldi, kommer legen til å undersøke om barnet ditt har tegn eller symptomer på tuberkulose før Imraldi-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere ditt barns sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i Pasientkortet til barnet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om barnet ditt noensinne har hatt tuberkulose, eller om han/hun har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om barnet ditt har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhhet, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen om ditt barn bosetter seg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmos, koksidioidomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om barnet ditt tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- 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 til barnet ditt burde teste han/henne for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis barnet ditt tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

Kirurgisk inngrep eller inngrep i tennene

- Hvis barnet ditt skal **opereres eller ha inngrep i tennene**, skal du si fra til legen din at barnet ditt bruker Imraldi. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom barnet ditt har eller utvikler en **demyeliniserende sykdom** (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nerver, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om han/hun kan bruke Imraldi. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom barnet ditt får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksine

- Enkelte **vaksiner** inneholder svekkede, men levende former av sykdomsforårsakende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Imraldi. Spør legen før barnet ditt får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Imraldi startes. Hvis du blir behandlet med Imraldi mens du er gravid, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Imraldi under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom barnet ditt har **lett hjertesvikt** og behandles med Imraldi, skal hans/hennes hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om barnet ditt har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis barnet ditt utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter), skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om barnet ditt skal fortsette med Imraldi.

Feber, blåmerke, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodlegemer til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis barnet ditt får **feber** som ikke forsvinner, får **blåmerker** eller **blør** svært lett eller ser svært **blek** ut. Legen kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer **kreft** hos barn og voksne som får Imraldi eller andre TNF α -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få **lymfom** (som angriper lymfesystemet) og leukemi (som angriper blod og benmarg). Hvis barnet ditt tar Imraldi, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Imraldi. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din det dersom barnet ditt tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Imraldi.

- I tillegg har tilfeller av **ikke-melanom hudkreft** blitt sett hos pasienter som får Imraldi. Fortell legen din det hvis områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader 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 α -blokkere. Dersom barnet ditt har KOLS, eller er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for barnet ditt.

Syndrom som ligner på lupus

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Imraldi føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Andre legemidler og Imraldi

Snakk med ditt barns lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Imraldi kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroider antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Barnet ditt må ikke ta Imraldi sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. 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 Imraldi.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imraldi 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 adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Imraldi kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Imraldi 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 Imraldi under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Imraldi.

Imraldi inneholder natrium og sorbitol

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 20 mg sorbitol i hvert hetteglass. Hvis legen din har fortalt barnet ditt at han/hun har en intoleranse overfor enkelte sukkertyper, rådfør deg med lege før barnet ditt tar dette legemidlet.

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 Imraldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik ditt barns lege eller apoteket har gitt instruksjoner om. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker når det gjelder instruksjonene eller du har spørsmål. Legen din kan forskrive en annen styrke av Imraldi dersom barnet ditt trenger en annen dose.

Barn og ungdom med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Barn eller ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Ungdom med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Imraldi annenhver uke. Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Barn og ungdom med Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Hvis denne doseringen ikke fungerer godt nok, kan ditt barns lege øke doseringsfrekvensen til 20 mg hver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat. Ditt barns lege kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

Imraldi gis ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon). For instruksjoner for bruk, se avsnitt 7.

Dersom du tar for mye av Imraldi

Dersom du ved et uhell injiserer en større mengde Imraldi-væske eller dersom du injiserer Imraldi oftere enn du skal, oppsøk ditt barns lege eller farmasøyt på apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen eller hetteglasset til legemidlet, selv om de er tomme.

Dersom du tar for lite av Imraldi

Dersom du ved et uhell injiserer en mindre mengde Imraldi-væske eller dersom du injiserer Imraldi sjeldnere enn du skal, oppsøk ditt barns lege eller farmasøyt på apotek og fortell dem at barnet ditt har tatt for lite. Ta alltid med deg ytterpakningen eller hetteglasset til legemidlet, selv om de er tomme.

Dersom du har glemt å ta Imraldi

Dersom du har glemt å gi barnet ditt Imraldi, skal du sette en dose så snart du husker det. Deretter kan du gi ditt barn neste dose den dagen det opprinnelig var planlagt, som om du ikke hadde glemt en dose.

Dersom du avbryter behandling med Imraldi

Beslutningen om å avbryte behandling med Imraldi bør diskuteres med legen til barnet ditt. Ditt barns symptomer kan komme tilbake etter avsluttet behandling.

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 4 måneder eller lenger etter siste injeksjon med Imraldi.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du **umiddelbart søke legehjelp**:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen 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 for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

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 muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) 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,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet går rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (opphovning med koagulert blod),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (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 (oppsamling av væske i kroppen som gjør at vev som er påvirket hovner opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati (skade på 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i den optiske øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand 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),
- betennelse i blodkarene i huden,

- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 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 adalimumab 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 opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

Melding av bivirkninger

Kontakt ditt barns lege 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 Imraldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar hetteglasset i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imraldi

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, histidin, histidinhydroklormonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Imraldi ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass er tilgjengelig som en 0,8 ml klar til blakket og fargeløs til lysebrun løsning.

Imraldi hetteglass er et hetteglass i glass som inneholder en oppløsning av adalimumab. Én pakning inneholder 2 esker, og hver eske inneholder 1 hetteglass, 1 tom steril injeksjonssprøyte, 1 kanyle, 1 hetteglassadapter og 2 spritservietter.

Imraldi kan være tilgjengelig som et hetteglass, en ferdigfylt sprøyte og/eller en ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Tilvirker

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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 Imraldi skal injiseres. Les instruksjonene nøye og følg dem steg for steg. Legen eller legens assistent vil forklare deg hvordan du skal sette sprøyten og mengden du skal gi ditt barn. Ikke forsøk å sette sprøyten på ditt barn før du er sikker på at du forstår hvordan sprøyten skal gjøres i stand og settes. Etter nødvendig opplæring kan du sette injeksjonen selv, eller en annen person, for eksempel et familiemedlem eller en venn, kan sette den.

Feil i utførelse av følgende trinn kan forårsake forurensning som videre kan føre til infeksjon hos ditt barn.

Injeksjonen skal ikke blandes ut i samme sprøyte eller hetteglass sammen med noe annet legemiddel.

Vedlikehold av hetteglasset

Oppbevaring av hetteglasset

- Oppbevar hetteglasset i kjøleskapet, men ikke frys det.
- Oppbevar hetteglasset i esken det leveres i og vekk fra lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Destruksjon av hetteglasset

- Bruk hvert hetteglass kun én gang. Bruk aldri et hetteglass eller andre deler om igjen.
- Kast hetteglasset i en spesialbeholder slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

Pleie av injeksjonsstedet

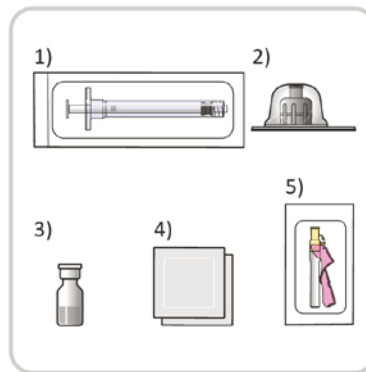
- Velg et område med kroppsfett:
Områder med kroppsfett, som magen din, er generelt de beste injeksjonsstedene. Områder med kroppsfett er lettere å klemme fast og det er lettere å føre inn kanylen riktig.
- Bruk forskjellige injeksjonssteder hver gang:
Når du velger injeksjonssted, velg et område som du ikke har brukt nylig for å unngå sårhet og blåmerker.
- Trykk stampelet sakte ned:
Noen ganger kan raske injeksjoner være smertefulle. Hvis du trykker stampelet sakte ned, kan det gjøre injeksjonen mer behagelig for deg.

Hvordan injisere med hetteglasset

1) Klargjøring

- Vær sikker på at du vet den riktige mengden (volum) som skal doseres. Hvis du ikke vet mengden **STOPP HER** og kontakt legen for ytterligere instruksjon.
- Du trenger en spesiell beholder for avfall, for eksempel en boks for risikoavfall (skjærende/stikkende avfall) eller som instruert av sykepleier, lege eller apotek. Sett beholderen på din arbeidsbenk.
- Vask hendene dine grundig.
- Ta ut en eske fra pakken. Esken inneholder en sprøyte, en hetteglassadapter, et hetteglass, to injeksjonstørk og en kanyle. Hvis det er en eske til i pakken til en annen injeksjon sett den tilbake i kjøleskapet umiddelbart.
- Se på holdbarhetsdatoen som står på esken. **IKKE** bruk noen av delene etter den dato som står på esken.
- Legg følgende deler klar på et rent bord. **IKKE** ta dem ut av deres individuelle pakker ennå.
 - 1) Én 1 ml sprøyte
 - 2) Én hetteglassadapter
 - 3) Ett hetteglass til bruk av Imraldi injeksjon hos barn

- 4) To injeksjonstørk
- 5) Én kanyle

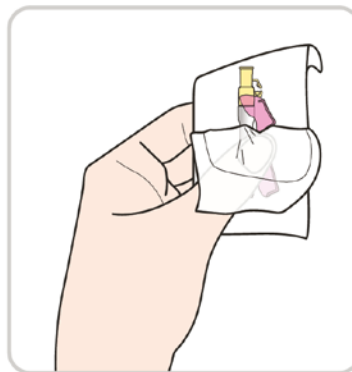


- Imraldi er en oppløsning som er klar til blakket og fargeløs til lysebrun. **IKKE** bruk oppløsningen dersom den ikke er klar til blakket, fargeløs til lysebrun, misfarget eller har flak eller partikler i seg

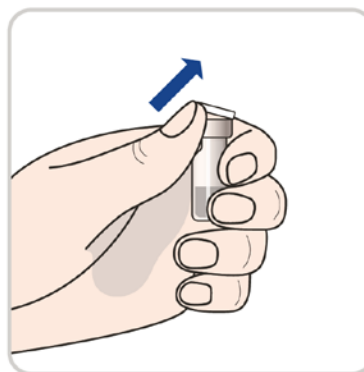
2) Gjøre klar Imraldi-dosen til injeksjon

Generell håndtering: **IKKE** kast noe av avfallet inntil injeksjonen er ferdig.

- Gjør klar kanylen ved å åpne pakken delvis ved å dra fra enden nærmest det gule sprøytefestet. Åpne den nok til at det gule sprøytefestet blir synlig. Legg pakken ned med den gjennomsiktige siden vendt mot deg.

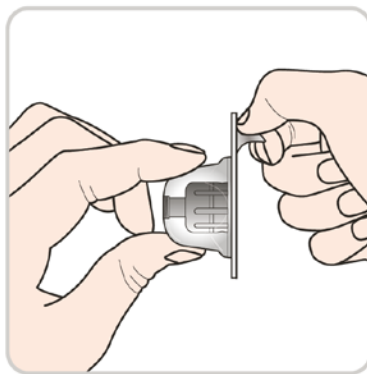


- Press opp og ta av det hvite plastlokket på hetteglasset slik at oversiden av hetteglassproppen kommer til syne.

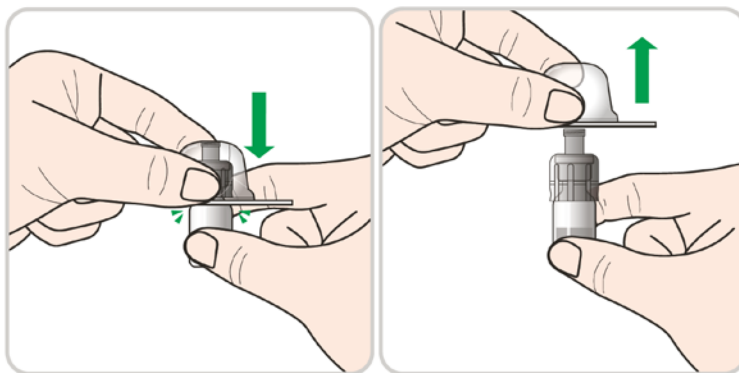


- Bruk ett av injeksjonstørkene til å rengjøre proppen på hetteglasset. **IKKE** rør proppen etter at du har rengjort den med injeksjonstørket.

- Riv av lokket til hetteglassadapteren, men ikke ta den ut.



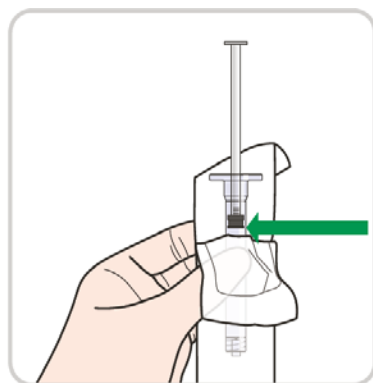
- Hold hetteglasset med hetteglassets propp vendt oppover.
- Med adapteren fortsatt i den gjennomsiktige pakken, koble den til hetteglassets propp ved å trykke adapteren ned til den klikker på plass.
- Når du er sikker på at adapteren er festet til hetteglasset fjernes pakningen fra adapteren.
- Sette hetteglasset med adapteren forsiktig ned på din rene arbeidsbenk. Vær forsiktig så det ikke velter. **IKKE** rør adapteren.



- Gjør sprøyte klar ved å åpne pakken delvis fra enden nærmest den hvite stempelstangen.
- Riv opp den gjennomsiktige pakken nok til at den hvite stempestangen blir synlig, men ikke ta sprøyten ut av pakken.
- Hold pakken med sprøyten og trekk den hvite stempelstangen **LANGSOMT** ut til 0,1 ml over den dosen som er foreskrevet (for eksempel hvis den foreskrevne dosen er 0,5 ml, trekk ut den hvite stempelstangen til 0,6 ml). Du må **ALDRI** dra forbi 0,9 ml uansett hva foreskrevet dose er.
- Du skal sette volumet til foreskrevet dose senere.
- **IKKE** trekk den hvite stempelstangen helt ut av sprøyten.

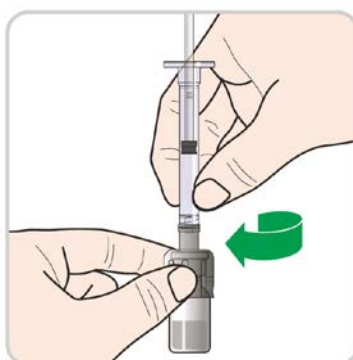
MERK:

Hvis den hvite stempelstangen er trukket helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt legen din eller apotek for en ny. **IKKE** prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

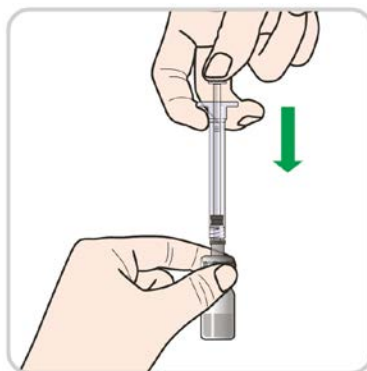


Dose + 0,1 ml

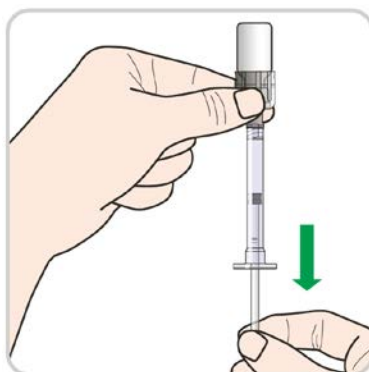
- **IKKE** bruk den hvite stempelstangen til å ta ut sprøyten fra pakken. Hold sprøyten i den graderte delen og trekk sprøyten ut av pakken. **IKKE** legg fra deg sprøyten på noe tidspunkt.
- Mens du holder hetteglassadapteren fast, sett sprøytetuppen i adapteren og vri sprøyten i klokken retning med en hånd inntil den sitter fast. **IKKE** stram for hardt.



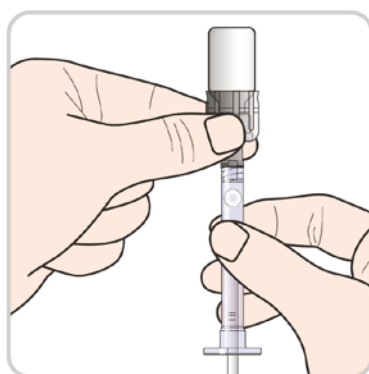
- Mens du holder hetteglasset, trykk den hvite stempelstangen helt ned. Dette trinnet er viktig for å få riktig dose. Hold den hvite stempelstangen inne og snu hetteglasset og sprøyten opp ned.



- Trekk den hvite stempelstangen **SAKTE** ut til 0,1 ml over foreskrevet dose. Dette er viktig for å få riktig dose. Du vil sette volumet til den foreskrevne dosen i trinn 4, Forberedelse av dosen. Dersom den foreskrevne dosen er 0,5 ml, trekk den hvite stempelstangen ut til 0,6 ml. Du vil se oppløsningen gå fra hetteglasset inn i sprøyten.



- Skyv den hvite stempelstangen helt inn igjen for å presse oppløsningen tilbake i hetteglasset. Igjen drar du **SAKTE** den hvite stempelstangen ut til 0,1 ml utover den foreskrevne dosen. Dette er viktig for å få riktig dose og viktig for å unngå luftbobler eller lufthull i oppløsningen. Du vil sette volumet til den foreskrevne dose i trinn 4, Forberedelse av dosen.

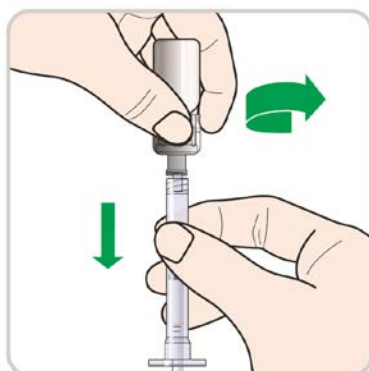


- Hvis du ser gjenværende luftbobler eller lufthull i oppløsningen i sprøyten, kan du gjenta denne prosessen opptil 3 ganger. **IKKE** rist sprøyten.

MERK:

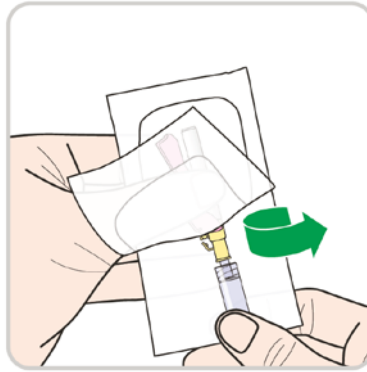
Hvis den hvite stempelstangen er trukket helt ut av sprøyten, kast sprøyten og kontakt legen din eller apotek for en ny. **IKKE** prøv å sette den hvite stempelstangen tilbake.

- Mens du fortsatt holder sprøyten oppreist med tak i det graderte området, fjern adapteren med hetteglasset ved å vri adapteren av med den andre hånden. Pass på å fjerne adapteren og hetteglasset fra sprøyten. **IKKE** ta på tuppen av sprøyten.



- Hvis en stor luftboble eller lufthull sees i nærheten av sprøytetuppen, press den hvite stempelstangen **SAKTE** inn i sprøyten til væsken begynner å komme inn i sprøytetuppen. **IKKE** skyv den hvite stempelstangen forbi doseringsmerket.

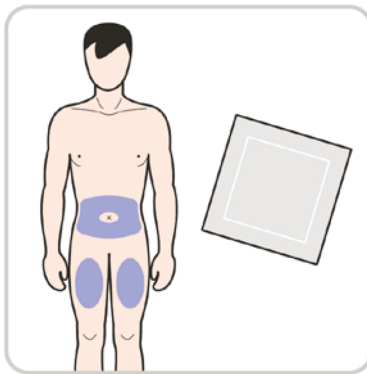
- For eksempel, hvis den foreskrevne dosen er 0,5 ml, **IKKE** skyv den hvite stempelstangen forbi 0,5 ml.
- Kontroller at væsken som er igjen i sprøyten tilsvarer minst den foreskrevne dosen. Hvis det gjenværende volumet er mindre enn den foreskrevne dosen, **IKKE** bruk sprøyten og kontakt ansvarlig helsepersonell
- Med den ledige hånden, plukk opp pakken med kanylen, med det gule sprøytefestet pekende nedover.
- Hold sprøyten opp, sett sprøytetuppen inn i det gule sprøytefestet og vri sprøyten som angitt med pil på bildet, inntil den sitter fast. Kanylen er nå festet til sprøyten.



- Fjern pakken til kanylen, men **IKKE** fjern kanylens gjennomsiktige beskyttelseshylse. Legg sprøyten på den rene arbeidsbenken.
- Fortsett med injeksjonsstedet og forberedelse av dosen umiddelbart.

3) Velg ut og gjør klar stedet injeksjonen skal settes

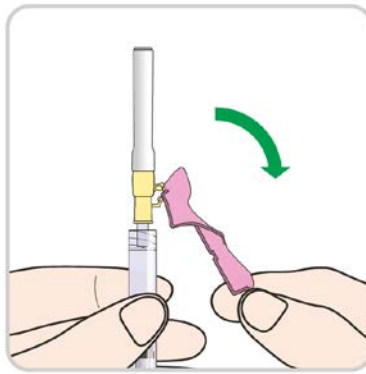
- Velg et sted på låret eller magen (unntatt området rundt navlen). **IKKE** bruk samme sted som ved forrige injeksjon.
- Den nye injeksjonen må gis minst 3 cm unna det forrige injeksjonsstedet.



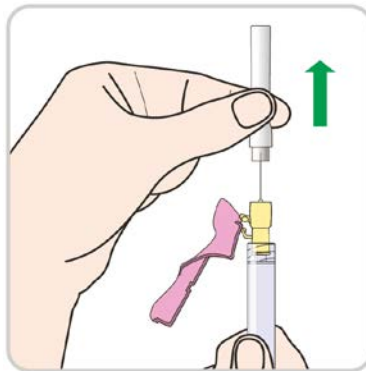
- **IKKE** injiser på et sted hvor huden er rødlig, har blåmerker eller er hard. Dette kan være tegn på en infeksjon og derfor bør du kontakte legen.
- For å redusere faren for infeksjon bruk det vedlagte injeksjonstørket og tørk av injeksjonsstedet. **IKKE** berør området igjen før injeksjonen settes.

4) Forberedelse av dosen

- Ta opp sprøyten med kanylen pekende opp.
- Bruk den andre hånden til å trekke den rosa kanylebeskytteren ned mot sprøyten.



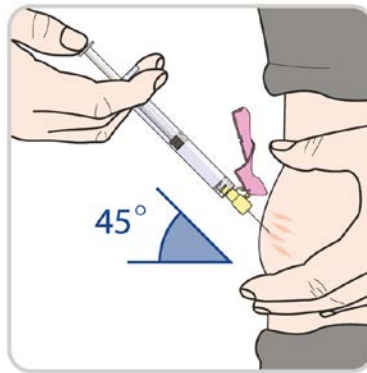
- Fjern kanylens gjennomsiktige beskyttelseshylse ved å trekke den rett opp med den andre hånden.



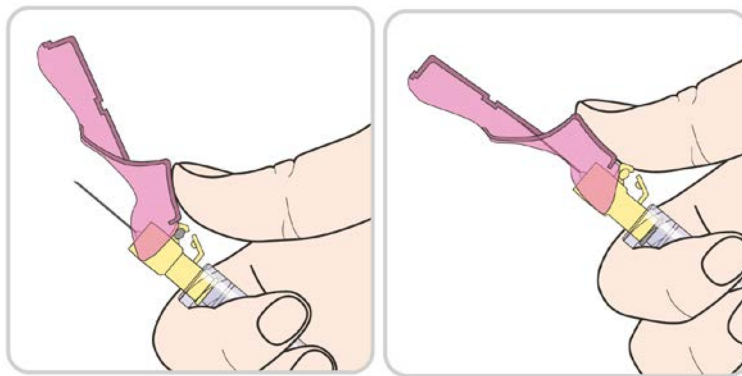
- Kanylen er ren.
- **IKKE** rør kanylen.
- **IKKE** legg sprøyten ned på noe tidspunkt etter at den klare beskyttelseshylsen er av.
- **IKKE** prøv å sette den klare beskyttelseshylsen tilbake på kanylen.
- Hold sprøyten i øyehøyde med kanylen pekende opp for å se mengden klart. Vær forsiktig med å ikke sprute det flytende legemidlet i øyet.
- Kontroller den forskrevne mengden legemiddel igjen.
- Skyv den hvite stempelstangen forsiktig inn i sprøyten inntil sprøyten inneholder den foreskrevne mengde med væske. Overflødig væske kan komme ut av kanylen mens den hvite stempelstangen presses. **IKKE** tørk av eller sprøyten.

5) Injeksjon av Imraldi

- Ta forsiktig tak i den rengjorte huden med den frie hånden og hold fast.
- Hold sprøyten med den andre hånden i 45-graders vinkel til huden.
- Trykk kanylen helt gjennom huden med en rask, kortvarig bevegelse.
- Slipp taket i huden som du holder i hånden.
- Trykk inn den hvite stempelstangen for å injisere oppløsningen inntil sprøyten er tom.
- Når sprøyten er tom, trekkes kanylen ut av huden, pass på å trekke den ut i samme vinkel som den ble stukket inn.



- Forsiktig trekk opp den rosa kanylebeskytteren over kanylen til den er på plass, og legg sprøyten med kanylen på arbeidsbenken. **IKKE** plasser den gjennomsiktige beskyttelseshylsen tilbake på kanylen.



- Trykk mot injeksjonsstedet i 10 sekunder med et stykke gasbind. Det kan hende det vil blø litt. **IKKE** gni injeksjonsstedet. Bruk plaster dersom nødvendig.

6) Kast utstyr som blir til overs

- Du trenger en spesiell beholder for avfall, for eksempel en beholder for risikoavfall (skjærende/stikkende avfall) eller som instruert av sykepleier, lege eller apotek.
- Legg sprøyten med kanylen, hetteglasset og adapteren i en beholder for risikoavfall. **IKKE** kast disse tingene i vanlig husholdningsavfall.
- Sprøyten, kanylen, hetteglasset og adapteren **MÅ ALDRI** brukes om igjen.
- Den spesielle avfallsbeholderen må oppbevares utilgjengelig for barn.
- Kast alle de andre brukte gjenstander i ditt vanlige husholdningsavfall.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte Adalimumab

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 din vil også gi deg et Pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Imraldi og under behandling med Imraldi. Ha dette Pasientkortet på deg under behandlingen, og i 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Imraldi.
- 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 Imraldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imraldi
3. Hvordan du bruker Imraldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imraldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Imraldi er og hva det brukes mot

Imraldi inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på immunsystemet (forsvarssystemet) i kroppen din.

Imraldi brukes til behandling av:

- revmatoid artritt,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- entesittrelatert artritt,
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt),
- aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt,
- psoriasisartritt,
- psoriasis,
- hidrosadenitt,
- Crohns sykdom,
- ulcerøs kolitt og
- ikke-infeksiøs uveitt.

Virkestoffet i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (kalt tumornekrosefaktor – TNF α), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstandene listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF α reduserer Imraldi betennelsesprosessen i disse sykdommene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Imraldi brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å behandle din revmatoid artritt.

Imraldi kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Imraldi kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Imraldi sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Imraldi brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasienter få Imraldi for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggstølen.

Imraldi brukes til å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Imraldi brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Imraldi kan minske skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedre fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, og føre til smuldring, fortykkelse og løsløsing fra neglesengen som kan være smertefull. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Imraldi brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Imraldi brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom som veier 30 kg eller mer, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

Hidrosadenitt (også kalt svettekjertelbetennelse) er en kronisk og ofte smertefull betennelsessykdom i huden. Symptomer kan være ømme knuter (klumper) og byller (abcesser) 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.

Imraldi brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Imraldi kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Imraldi brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Imraldi brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Imraldi brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Imraldi virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker Imraldi

Bruk ikke Imraldi

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en kraftig infeksjon, inkludert 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 lege eller apotek før du bruker Imraldi.

Allergisk reaksjon

- Dersom du får **allergiske reaksjoner** med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Imraldi, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom du har en **infeksjon**, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår), må du snakke med legen før du begynner å bruke Imraldi. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Imraldi. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svakt immunsystem) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av **tuberkulose** hos pasienter under behandling med Imraldi, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Imraldi-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i Pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- 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 burde teste deg for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Kirurgisk inngrep eller inngrep i tennene

- Hvis du skal **opereres eller ha inngrep i tennene** skal du si fra til legen din at du bruker Imraldi. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en **demyeliniserende sykdom** (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nerver, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Imraldi. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksine

- Enkelte **vaksiner** inneholder svekkede, men levende former av sykdomsforårsakende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Imraldi. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Imraldi startes. Hvis du blir behandlet med Imraldi mens du er gravid, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Imraldi under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har **lett hjertesvikt** og du behandles med Imraldi, skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter), skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Imraldi.

Feber, blåmerke, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodlegemer til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får **feber** som ikke forsvinner, får **blåmerker** eller **blør** svært lett eller ser svært **blek** ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer **kreft** hos barn og voksne som får Imraldi eller andre TNF α -blokkere. Personer med mer alvorlig revmatoid artritt som har hatt sykdommen i lang tid kan ha høyere risiko enn gjennomsnittet for å få **lymfom** (som angriper lymfesystemet) og leukemi (som angriper blod og benmarg). Hvis du tar Imraldi, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Imraldi. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Imraldi.
- I tillegg har tilfeller av **ikke-melanom hudkreft** blitt sett hos pasienter som får Imraldi. Fortell legen din hvis områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader 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 α -blokkere. Dersom du har KOLS, eller du er storrrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Syndrom som ligner på lupus

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Imraldi føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Ikke gi Imraldi til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk den 40 mg ferdigfylte sprøyten hvis det anbefales andre doser enn 40 mg.

Andre legemidler og Imraldi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Imraldi kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Imraldi sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept på grunn av økt risiko for alvorlig infeksjon. 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 Imraldi.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imraldi 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 adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Imraldi kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Imraldi 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 Imraldi under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Imraldi.

Imraldi 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 Imraldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er kun tilgjengelig med 40 mg dose. Det er derfor ikke mulig å administrere Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 40 mg. Ved behov for en annen dose skal andre presentasjoner brukes.

Imraldi injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Imraldi. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Imraldi, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Barn med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på samme dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med plakkpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det 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 med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Imraldi annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra to uker senere. Hvis det er behov for en raskere effekt, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke hvis dosen ikke fungerer godt nok.

Barn og ungdom med Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosefrekvensen til 20 mg hver uke.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Imraldi-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke doseringen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Imraldi ved ikke-infeksiøs uveitt. Imraldi kan også gis alene.

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

Imraldi gis ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon). For instruksjoner for bruk, se avsnitt 7.

Dersom du tar for mye av Imraldi

Dersom du ved et uhell injiserer Imraldi oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Imraldi

Dersom du har glemt å ta Imraldi, 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 Imraldi

Beslutningen om å avbryte behandling med Imraldi bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter avsluttet behandling.

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 4 måneder eller lenger etter siste injeksjon med Imraldi.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du **umiddelbart søke legehjelp**:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen 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 for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

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 muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt),
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) 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,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet går rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (opphovning med koagulert blod),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (dårlig fordøyelse, oppblåsthet, halsbrann),
- sure oppstøt,
- Sjøgrens syndrom (inkludert tørre øyne og munn),
- kløe,
- kløende utslett,
- blåmerke,
- hudbetennelse (som eksem),
- brekking av fingernekl og tånekl,
- økt svette,
- hårtap,
- nytt tilfelle eller forverring av psoriasis,
- muskelkramper,
- blod i urin,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem (oppsamling av væske i kroppen som gjør at vev som er påvirket hovner opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- neuropati (skade på 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multipel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i den optiske øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand 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),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 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 adalimumab 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 opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

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 Imraldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Imraldi 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 på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imraldi

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er natriumfosfatmonobasisk monohydrat, natriumfosfatdibasisk heptahydrat, ravsyre, dibasisk natriumsuksinat, histidin, histidinhidrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Imraldi ferdigfylt sprøyte ser ut og innholdet i pakningen

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig som en 0,4 ml klar til blakket og fargeløs til lysebrun løsning.

Imraldi fås som pakninger med 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) sprøyte(r) (type I glass) med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette, et gummistempel, en stempelstav, en sikkerhetshylse og et fingergrep til pasientbruk og henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 spritservietter inkludert i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Tilvirker

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

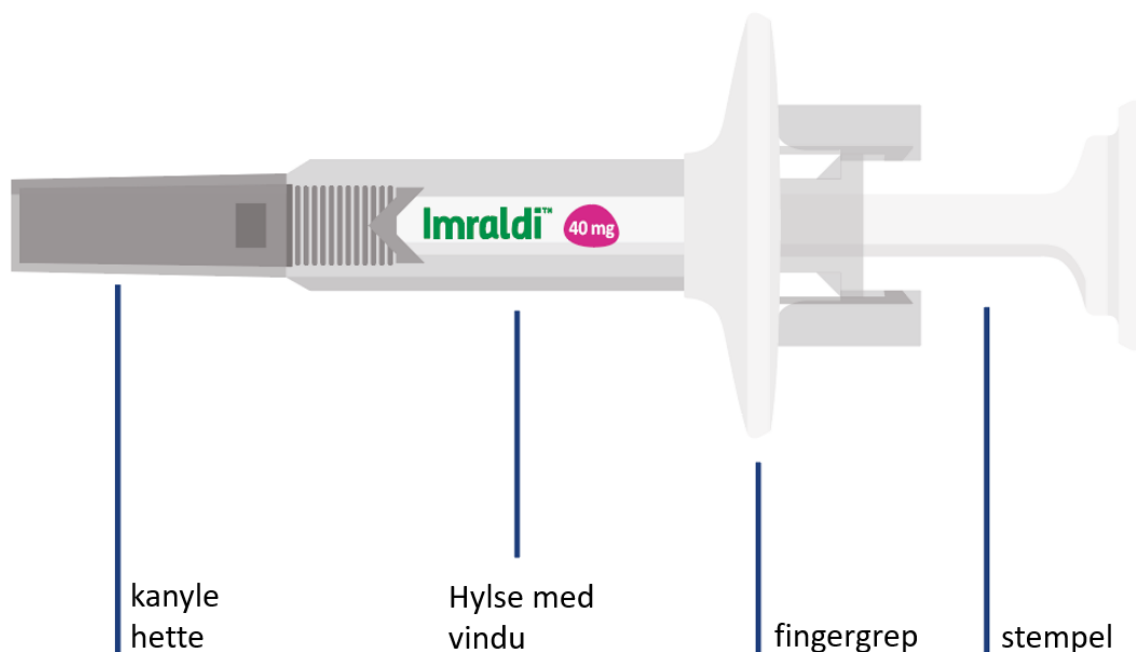
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

Følg denne veiledningen nøye, så vil injisering snart bli en rutinesak for deg.

- Før du injiserer, be lege eller sykepleier om å vise deg hvordan du bruker din ferdigfylte sprøyte. Legen eller sykepleieren din vil forsikre seg om at du vet hvordan du bruker sprøyten på riktig måte.

Din ferdigfylte sprøyte med enkeltdose



Når du har trykket stempelen helt ned, vil kanylen trekke seg tilbake for å hjelpe med å forhindre skade fra kanylestikk.

Vedlikehold av den ferdigfylte sprøyten

Oppbevaring av sprøyten

- Oppbevar sprøyten i kjøleskapet, men ikke frys den.
- Oppbevar sprøyten i esken sin og vekk fra lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Destruksjon av sprøyten

- Bruk hver sprøyte kun én gang. Bruk aldri en sprøyte om igjen.
- Kast sprøyten i en spesialbeholder slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

Forsiktig

- Hvis du mistet sprøyten med kanyleheten PÅ, kan du fint bruke sprøyten.

Hvis du mistet sprøyten med kanyleheten AV, må du ikke bruke den. kanylen kan ha blitt skitten eller skadet.

- Du må ikke bruke en skadet sprøyte.

Pleie av injeksjonsstedet

- Velg et område med kroppsfett:
Områder med kroppsfett, som magen din, er generelt de beste injeksjonsstedene. Områder med kroppsfett er lettere å klemme fast og det er lettere å føre inn kanylen riktig.
- Bruk forskjellige injeksjonssteder hver gang:
Når du velger injeksjonssted, velg et område som du ikke har brukt nylig for å unngå sårhet og blåmerker.
- Trykk stempelet sakte ned:
Noen ganger kan raske injeksjoner være smertefulle. Hvis du trykker stempelet sakte ned, kan det gjøre injeksjonen mer behagelig for deg.

Hvordan injisere med den ferdigfylte sprøyten

1. Samle sammen det du trenger



Plasser den ferdigfylte sprøyten og spritservietter på en ren, tørr overflate.

- Husk å vaske hendene!
- Ikke ta av kanylehetten ennå!

2. Vent 15–30 minutter



Vent 15–30 minutter på at den ferdigfylte sprøyten når romtemperatur, som vil gjøre injeksjonen mindre smertefull.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

3. Inspiser legemidlet og utløpsdatoen

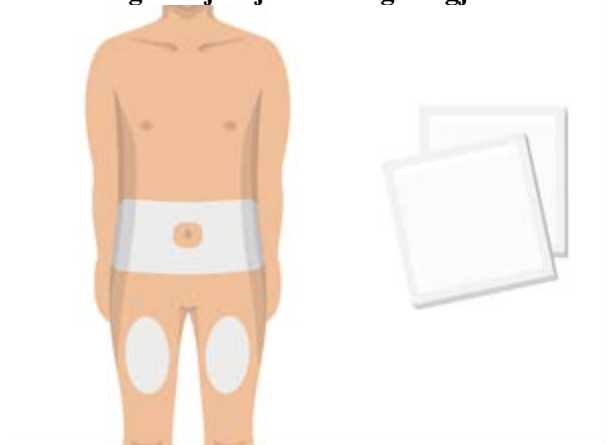


Sørg alltid for at legemidlet er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler og ikke har utløpt på dato. Hvis legemidlet ikke er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler eller hvis det har utløpt på dato, må du ikke bruke det.

Det kan hende du vil se en eller flere luftbobler, det er helt i orden. Det er ingen grunn til å fjerne dem.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

4. Velg et injeksjonssted og rengjør huden



Velg et injeksjonssted på kroppen. Magen din (unntatt området rundt navlen) eller lårene er best. Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett. Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.

- Unngå hud som er sår, har blåmerker, har arr, som flasser eller har røde flekker.

5. Dra kanylehetten av



Dra kanylehetten forsiktig av.

Det er normalt å se noen få dråper væske komme ut av kanylen.

Hvis du tar av kanylehetten før du er klar til å injisere, **ikke sett kanylehetten på plass igjen**. Dette kan bøye eller skade kanylen. Du kan stikke deg eller søle legemiddel ved et uhell.

6. Klem tak i huden og trykk kanylen inn



Ta forsiktig tak i huden din og trykk kanylen helt igjennom huden i en vinkel på ca. 45 grader.

7. Trykk stampelet helt ned



Hold sprøyten stille og trykk stampelet helt ned.

Løft deretter tommelen for å la kanylen trekke inn i sprøytehylsen igjen.

8. Fjern sprøyten og kast den

Du fikk hele dosen hvis...

- ✓ *Kanylen er tilbaketrukket*
- ✓ *Stempelstaven gikk helt ned*
- ✓ *Ingen legemiddellekkasje (en liten dråpe er ok)*



Dra sprøyten vekk fra huden.

Når du har injisert Imraldi, forsikre deg om at kanylen har trukket seg tilbake og kast umiddelbart den brukte sprøyten i en spesialbeholder slik lege, sykepleier eller apotek fortalte deg.

- Usikker på om du fikk hele dosen? Kontakt lege, sykepleier eller apotek.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn adalimumab

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 din vil også gi deg et Pasientkort, som inneholder viktige sikkerhetsopplysninger som du må være oppmerksom på før du får Imraldi og under behandling med Imraldi. Ha dette Pasientkortet på deg under behandlingen, og i 4 måneder etter din (eller ditt barns) siste injeksjon med Imraldi.
- 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 Imraldi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imraldi
3. Hvordan du bruker Imraldi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imraldi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Instruksjoner for bruk

1. Hva Imraldi er og hva det brukes mot

Imraldi inneholder virkestoffet adalimumab, som er et legemiddel som virker på immunsystemet (forsvarssystemet) i kroppen din.

Imraldi brukes til behandling av:

- revmatoid artritt,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artritt,
- entesittrelatert artritt,
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt),
- aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt,
- psoriasisartritt,
- psoriasis,
- hidrosadenitt,
- Crohns sykdom,
- ulcerøs kolitt og
- ikke-infeksiøs uveitt.

Virkestoffet i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som binder seg til et spesifikt mål.

Adalimumab binder seg til et spesifikt protein (kalt tumornekrosefaktor – TNF α), som finnes i økte mengder ved betennelsestilstandene listet opp ovenfor. Ved å binde seg til TNF α reduserer Imraldi betennelsesprosessen i disse sykdommene.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene.

Imraldi brukes til å behandle revmatoid artritt hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt, kan det hende du først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å behandle din revmatoid artritt.

Imraldi kan også brukes til å behandle alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt uten tidligere behandling med metotreksat.

Imraldi kan bremse skadevirkninger av sykdommen på bindevev og ben i leddene og kan hjelpe til å forbedre din fysiske funksjon.

Vanligvis brukes Imraldi sammen med metotreksat. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt

Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt og entesittrelatert artritt er betennelsessykdommer i ledd som vanligvis først opptrer i barndommen.

Imraldi brukes til å behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom fra 2 til 17 år og entesittrelatert artritt hos barn og ungdom fra 6 til 17 år. Det kan hende pasienter først får andre sykdomsmodifiserende legemidler, som metotreksat. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil pasienter få Imraldi for å behandle sin polyartikulær juvenil idiopatisk artritt eller entesittrelatert artritt.

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt er betennelsessykdommer i ryggstølen.

Imraldi brukes til å behandle Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt hos voksne. Hvis du har Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene assosiert med psoriasis.

Imraldi brukes til å behandle psoriasisartritt hos voksne. Imraldi kan minske skade på brusk og ben i leddene som er forårsaket av sykdommen og forbedre fysisk funksjon.

Plakkpsoriasis hos voksne og barn

Plakkpsoriasis er en betennelsessykdom i huden som forårsaker røde, flassende, tørre flekker på huden dekket med sølvfarget, skjellaktig hud. Plakkpsoriasis kan også påvirke neglene, og føre til smuldring, fortykkelse og løsning fra neglesengen som kan være smertefull. Psoriasis antas å være forårsaket av problemer med kroppens immunsystem, som fører til økt produksjon av hudceller.

Imraldi brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Imraldi brukes til behandling av alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom som veier 30 kg eller mer, hvor topikal behandling og lysbehandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet.

Hidrosadenitt hos voksne og ungdom

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.

Imraldi brukes til å behandle hidrosadenitt hos voksne og ungdom over 12 år. Imraldi kan redusere antall knuter og byller, og smerten som ofte er forbundet med sykdommen. Det kan hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi.

Crohns sykdom hos voksne og barn

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i fordøyelseskanalen.

Imraldi brukes til å behandle Crohns sykdom hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har Crohns sykdom, vil du først få andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på din Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt hos voksne og barn

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tykktarmen.

Imraldi brukes til å behandle moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne og barn fra 6 til 17 år. Hvis du har ulcerøs kolitt kan det hende du først får andre legemidler. Dersom disse legemidlene ikke fungerer godt nok, vil du få Imraldi for å redusere sykdomstegn og symptomer på sykdommen din.

Ikke-infeksiøs uveitt hos voksne og barn

Ikke-infeksiøs uveitt er en betennelsessykdom som påvirker visse deler av øyet.

Imraldi brukes til å behandle

- Voksne med ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker bakre del av øyet
- Barn over 2 år med kronisk ikke-infeksiøs uveitt med betennelse som påvirker fremre del av øyet (regnbuehinnebetennelse)

Denne betennelsen kan føre til nedsatt syn og/eller tilstedeværelse av flytende legemer i øyet (svarte prikker eller ujevne linjer som beveger seg over synsfeltet). Imraldi virker ved å redusere denne betennelsen.

2. Hva du må vite før du bruker Imraldi

Bruk ikke Imraldi

- Dersom du er allergisk overfor adalimumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har en kraftig infeksjon, inkludert 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 lege eller apotek før du bruker Imraldi.

Allergisk reaksjon

- Dersom du får **allergiske reaksjoner** med symptomer som tetthet eller piping i brystet, svimmelhet, hevelse eller utslett, må du ikke fortsette å injisere Imraldi, men kontakte legen umiddelbart siden disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan være livstruende.

Infeksjon

- Dersom du har en **infeksjon**, deriblant langtids- eller lokalisert infeksjon (for eksempel leggsår), må du snakke med legen før du begynner å bruke Imraldi. Kontakt legen din hvis du er usikker.
- Du kan lettere få infeksjoner mens du behandles med Imraldi. Denne risikoen kan være større hvis din lungefunksjon er nedsatt. Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infeksjoner (uvanlige infeksjoner forbundet med et svakt immunsystem) og sepsis (blodforgiftning). I sjeldne tilfeller kan disse infeksjonene være livstruende. Det er viktig å fortelle legen om eventuelle symptomer som feber, sår, tretthet eller problemer med tennene. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Tuberkulose

- Ettersom det har vært påvist tilfeller av **tuberkulose** hos pasienter under behandling med Imraldi, kommer legen til å undersøke om du har tegn eller symptomer på tuberkulose før Imraldi-behandling startes opp. Dette omfatter en grundig medisinsk evaluering som vil inkludere din sykdomshistorie og screeningtester (f.eks. røntgenbilde av brystkasse og en tuberkulinprøve). Disse testene og resultatene bør registreres i Pasientkortet ditt. Det er svært viktig at du forteller legen om du noensinne har hatt tuberkulose, eller om du har vært i nær kontakt med noen som har hatt tuberkulose. Tuberkulose kan utvikles under behandling selv om du har mottatt forebyggende behandling mot tuberkulose. Dersom symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vekttap, sløvhets, lett feber) eller andre infeksjoner dukker opp under eller etter behandlingen, må du fortelle legen om det straks.

Reiserelatert/tilbakevendende infeksjon

- Gi beskjed til legen om du bosetter deg eller reiser i områder hvor soppinfeksjoner som histoplasmosis, koksidiodomykose eller blastomykose er endemiske.
- Gi beskjed til legen om du tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller andre lidelser som øker faren for infeksjoner.

Hepatitt B-virus

- 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 burde teste deg for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infeksjon hos personer som er bærere av dette viruset. I noen sjeldne tilfeller, særlig hvis du tar andre legemidler som demper immunsystemet, kan reaktivering av HBV-infeksjon være livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mer mottagelig for infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Du og legen din bør være særlig oppmerksomme på tegn på infeksjoner mens du blir behandlet med Imraldi. Det er viktig at du forteller legen din dersom du får symptomer på infeksjoner, for eksempel feber, sår, tretthet eller tannproblemer.

Kirurgisk inngrep eller inngrep i tennene

- Hvis du skal **opereres eller ha inngrep i tennene** skal du si fra til legen din at du bruker Imraldi. Legen kan anbefale å avbryte behandlingen med Imraldi midlertidig.

Demyeliniserende sykdom

- Dersom du har eller utvikler en **demyeliniserende sykdom** (en sykdom som rammer det isolerende laget rundt nerver, som multipel sklerose), vil legen avgjøre om du kan bruke Imraldi. Gi beskjed til legen umiddelbart dersom du får symptomer som synsforstyrrelser, svakhet i armer eller ben eller nummenhet eller prikking i noen del av kroppen.

Vaksine

- Enkelte **vaksiner** inneholder svekkede, men levende former av sykdomsforårsakende bakterier eller virus, og disse vaksinene bør ikke tas under behandling med Imraldi. Spør legen din før du får vaksiner. Det anbefales at barn, hvis mulig, får alle planlagte vaksinasjoner i henhold til alderen sin før behandling med Imraldi startes. Hvis du blir behandlet med Imraldi mens du er gravid, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon inntil fem måneder etter siste dose som du mottok under graviditeten. Det er viktig at du forteller ditt spedbarns leger og annet helsepersonell at du brukte Imraldi under graviditeten, slik at de kan vurdere når barnet ditt burde vaksineres.

Hjertesvikt

- Dersom du har **lett hjertesvikt** og du behandles med Imraldi, skal din hjertestatus overvåkes nøye av legen. Det er viktig at du orienterer legen om du har eller har hatt alvorlige hjertelidelser. Hvis du utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (for eksempel tungpustethet, hovne føtter), skal du kontakte legen umiddelbart. Legen vil avgjøre om du skal fortsette med Imraldi.

Feber, blåmerke, blødning eller blekhet

- Hos noen pasienter kan kroppen få problemer med å produsere nok blodlegemer til å forhindre infeksjoner eller stoppe blødninger. Kontakt lege snarest hvis du får **feber** som ikke forsvinner, får **blåmerker** eller **blør** svært lett eller ser svært **blek** ut. Legen din kan bestemme at behandlingen må avbrytes.

Kreft

- Det har vært svært sjeldne tilfeller av visse typer **kreft** hos barn og voksne som får Imraldi eller andre TNF α -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). Hvis du tar Imraldi, kan risikoen for å få lymfom, leukemi og andre typer kreft øke. I sjeldne tilfeller har man observert en spesiell og alvorlig type lymfom hos pasienter som bruker Imraldi. Noen av disse pasientene ble også behandlet med legemidlene azatioprin eller merkaptopurin. Fortell legen din dersom du tar azatioprin eller merkaptopurin sammen med Imraldi.
- I tillegg har tilfeller av **ikke-melanom hudkreft** blitt sett hos pasienter som får Imraldi. Fortell legen din hvis områder med skadet hud viser seg under eller etter behandling eller hvis eksisterende merker eller områder med skader 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 α -blokkere. Dersom du har KOLS, eller du er storrøyker, skal du snakke med legen din om behandling med en TNF α -blokker passer for deg.

Syndrom som ligner på lupus

- I sjeldne tilfeller kan behandling med Imraldi føre til et syndrom som ligner på lupus. Kontakt lege dersom symptomer som vedvarende uforklarlig utslett, feber, leddsmerter eller tretthet oppstår.

Barn og ungdom

- Ikke gi Imraldi til barn med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt under alderen 2 år.
- Ikke bruk den 40 mg ferdigfylte pennen hvis det anbefales andre doser enn 40 mg.

Andre legemidler og Imraldi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Imraldi kan tas sammen med metotreksat eller visse sykdomsmodifiserende antirevmatiske midler (sulfasalasin, hydroksyklorokin, leflunomid samt gullpreparater til injeksjon), kortikosteroider eller smertestillende midler, deriblant ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs).

Du må ikke ta Imraldi sammen med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept. Kombinasjonen av Imraldi og anakinra eller abatacept er ikke anbefalt, basert på den mulige økte risikoen for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner eller andre potensielle legemiddelinteraksjoner. 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 Imraldi.
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imraldi 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 adalimumab under graviditet sammenlignet med mødre med den samme sykdommen som ikke hadde fått adalimumab.
- Imraldi kan brukes under amming.
- Dersom du bruker Imraldi 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 Imraldi under graviditeten før spedbarnet vaksineres (for mer informasjon om vaksiner, se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Kjøring og bruk av maskiner

Imraldi kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykkel eller bruke maskiner. Svimmelhet (vertigo) og synsforstyrrelse kan oppstå etter injeksjon av Imraldi.

Imraldi 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 Imraldi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne med revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom eller aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt

Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn er kun tilgjengelig med 40 mg dose. Det er derfor ikke mulig å administrere Imraldi ferdigfylt sprøyte og ferdigfylt penn til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 40 mg. Ved behov for en annen dose skal andre presentasjoner brukes.

Imraldi injiseres under huden (subkutan bruk). Den vanlige dosen for voksne med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), aksial spondyloartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt er 40 mg adalimumab annenhver uke som en enkeltdose.

Ved revmatoid artritt fortsetter behandlingen med metotreksat mens du bruker Imraldi. Hvis legen din vurderer at metotreksat ikke er egnet, kan Imraldi gis alene.

Hvis du har revmatoid artritt og ikke får behandling med metotreksat mens du behandles med Imraldi, kan legen din bestemme å gi deg 40 mg adalimumab hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt

Barn og ungdom over 2 år som veier 10 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 2 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne med entesittrelatert artritt

Barn og ungdom over 6 år som veier 15 kg til under 30 kg

Anbefalt dose med Imraldi er 20 mg annenhver uke.

Barn, ungdom og voksne over 6 år som veier 30 kg eller mer

Anbefalt dose med Imraldi er 40 mg annenhver uke.

Voksne med psoriasis

Den vanlige dosen for voksne pasienter med psoriasis er en startdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på samme dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter en uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosen 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med plakpsoriasis

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 15 kg til under 30 kg

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 20 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 20 mg annenhver uke.

Barn og ungdom fra 4 til 17 år som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 40 mg en uke senere. Deretter er vanlig dose 40 mg annenhver uke.

Voksne med hidrosadenitt

Den vanlige doseringen for hidrosadenitt er en dose på 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av en dose på

80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Etter ytterligere to uker, fortsettes det 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 med hidrosadenitt fra 12 til 17 år, som veier 30 kg eller mer

Den anbefalte dosen av Imraldi er en dose på 80 mg ved oppstart (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra en uke senere. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke dersom du har utilstrekkelig respons på 40 mg Imraldi annenhver uke.

Det anbefales at du bruker en antiseptisk vask daglig på de berørte områdene.

Voksne med Crohns sykdom

Den vanlige doseringen for Crohns sykdom er 80 mg ved oppstart (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke fra to uker senere. Hvis det er behov for en raskere effekt, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med Crohns sykdom

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier under 40 kg

Den vanlige doseringen er 40 mg ved oppstart, etterfulgt av 20 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan legen din forskrive en oppstartsdose på 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 20 mg annenhver uke. Dersom denne dosen ikke virker godt nok, kan legen din øke dosefrekvensen til 20 mg hver uke avhengig av din respons.

Barn og ungdom fra 6 til 17 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige doseringen er 80 mg ved oppstart (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg to uker senere. Hvis det er behov for en raskere respons, kan ditt barns lege forskrive en oppstartsdose på 160 mg (som fire injeksjoner på én dag eller 2 injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere.

Deretter er vanlig dosering 40 mg annenhver uke. Ditt barns lege kan øke dosen til 40 mg hver uke avhengig av ditt barns respons.

Voksne med ulcerøs kolitt

Den vanlige Imraldi-dosen for voksne pasienter med ulcerøs kolitt er 160 mg ved oppstart (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller som to 40 mg injeksjoner daglig på to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to injeksjoner på én dag), to uker senere, og deretter 40 mg annenhver uke. Legen din kan øke dosen til 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke.

Barn og ungdom med ulcerøs kolitt

Barn og ungdom fra 6 år som veier under 40 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg (som én 40 mg injeksjon) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 40 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 40 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Barn og ungdom fra 6 år som veier 40 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 160 mg (som fire 40 mg injeksjoner på én dag eller to 40 mg injeksjoner daglig i to påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg (som to 40 mg injeksjoner på én dag) to uker senere. Deretter er den vanlige dosen 80 mg annenhver uke.

Pasienter som fyller 18 år mens de får 80 mg annenhver uke, bør fortsette med den foreskrevne dosen.

Voksne med ikke-infeksiøs uveitt

Den vanlige dosen for voksne pasienter med ikke-infeksiøs uveitt er en startdose på 80 mg (som to injeksjoner på én dag), etterfulgt av 40 mg annenhver uke som starter én uke etter den første dosen. Du bør fortsette med injeksjoner av Imraldi så lenge som legen har gitt beskjed om det.

Behandling med kortikosteroider eller andre legemidler som påvirker immunsystemet kan fortsette under behandling med Imraldi ved ikke-infeksiøs uveitt. Imraldi kan også gis alene.

Barn og ungdom med kronisk ikke-infeksiøs uveitt over 2 år

Barn og ungdom over 2 år som veier under 30 kg

Den vanlige dosen av Imraldi er 20 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen din kan også forskrive en startdose på 40 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Barn og ungdom over 2 år som veier 30 kg eller mer

Den vanlige dosen av Imraldi er 40 mg annenhver uke sammen med metotreksat.

Legen til barnet ditt kan også forskrive en startdose på 80 mg som skal gis én uke før oppstart av den vanlige dosen.

Metode og administrasjonsmåte

Imraldi gis ved injeksjon under huden (ved subkutan injeksjon). For instruksjoner for bruk, se avsnitt 7.

Dersom du tar for mye av Imraldi

Dersom du ved et uhell injiserer Imraldi oftere enn du skal, oppsøk legen din eller farmasøyt på apotek og fortell dem at du har tatt for mye. Ta alltid med deg ytterpakningen for legemidlet, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Imraldi

Dersom du har glemt å ta Imraldi, 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 Imraldi

Beslutningen om å avbryte behandling med Imraldi bør diskuteres med legen din. Dine symptomer kan komme tilbake etter avsluttet behandling.

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 4 måneder eller lenger etter siste injeksjon med Imraldi.

Dersom du merker noe av det følgende, skal du **umiddelbart søke legehjelp**:

- alvorlig utslett, elveblest eller andre tegn på allergisk reaksjon,
- hovent ansikt, hender, føtter,
- puste-, svelgebesvær,
- kortpustethet i forbindelse med anstrengelse eller når man ligger ned, eller hevelse i føttene.

Gi beskjed til legen 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 for eksempel vedvarende feber, blåmerker, blødninger, blekhet.

Symptomene beskrevet over kan være tegn på bivirkningene nedenfor, som er sett med adalimumab:

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 muskler.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- alvorlige infeksjoner (inkludert blodforgiftning og influensa),
- mageinfeksjon (inkludert gastroenteritt)
- hudinfeksjon (inkludert cellulitt (betennelse med hevelse og ømhet i bindevev) 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,
- symptomer på kompresjon av nerverot (inkludert smerter i korsryggen og i beina),
- synsforstyrrelser,
- øyeinfeksjon,
- betennelse i øyelokk og opphovnet øye,
- svimmelhet (følelse av at rommet går rundt),
- følelse av at hjertet slår raskt,
- høyt blodtrykk,
- rødme,
- hematom (opphovning med koagulert blod),
- hoste,
- astma,
- kortpusthet,
- mageblødning,
- dyspepsi (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 (oppsamling av væske i kroppen som gjør at vev som er påvirket hovner opp),
- feber,
- reduksjon i blodplater som øker risiko for blødning eller blåmerke,
- svekket heling.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- opportunistiske infeksjoner (inkludert tuberkulose og andre infeksjoner som oppstår ved svekket immunforsvar),
- nevrologiske sykdommer (inkludert hjernehinnebetennelse),
- øyebetennelser,
- bakterieinfeksjoner,
- divertikulitt (betennelse og infeksjon i tykktarmen),
- kreft, inkludert kreft som påvirker lymfesystemet (lymfom) og melanom (en type hudkreft)
- forstyrrelser i immunsystemet som kan påvirke lungene, huden og lymfeknutene (vises vanligvis som en tilstand kalt sarkoidose),
- vaskulitt (betennelse i blodårene),
- skjelving,
- nevropati (skade på 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),
- plevravæske (unormal samling av væske i lungesekken),
- betennelse i bukspyttkjertel som forårsaker sterke smerter i mage og rygg,
- svelgeproblemer,
- opphovnet ansikt,
- betennelse i gallebære, gallestein,
- fettlever (oppsamling av fett i leverceller),
- nattesvette,
- arrdannelse,
- unormalt muskeltap,
- systemisk lupus erythematosus (inkludert betennelser i hud, hjerte, lunge, ledd og andre organer),
- søvnforstyrrelser,
- impotens,
- betennelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- leukemi (kreft som påvirker blod og benmarg),
- alvorlig allergisk reaksjon med sjokk,
- multippel sklerose,
- nerveforstyrrelser (som betennelse i den optiske øyenerven og Guillain-Barré syndrom, en tilstand 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),
- betennelse i blodkarene i huden,
- Stevens-Johnson syndrom (tidlige symptomer inkludert diffus følelse av ubehag og tretthet, feber, hodepine og utslett),
- ansiktsødem i forbindelse med allergiske reaksjoner,
- erythema multiforme (hudutslett med inflammasjon),
- lupuslignende syndrom,
- angioødem (lokalisert opphovning av huden),
- lichenoid hudreaksjon (kløende rødlig-lilla utslett).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data):

- hepatosplenisk T-cellelymfom (en sjelden form for blodkreft, som ofte er dødelig),
- merkelcellekarsinom (en type hudkreft),
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 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 adalimumab 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 opptil 1 av 100 personer)

- forhøyede bilirubinverdier (leverblodprøve).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- lave blodverdier for hvite blodlegemer, røde blodlegemer og antall plater.

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 Imraldi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

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

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Alternativ oppbevaring:

Ved behov (for eksempel når du er på reise) kan en enkelt Imraldi ferdigfylt penn 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 pennen brukes innen 31 dager eller kastes, selv om den blir lagt tilbake i kjøleskapet. Du bør notere datoen når pennen først tas ut fra kjøleskapet, og datoen for når den burde bli kastet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imraldi

- Virkestoffet er adalimumab.
- Andre innholdsstoffer er natriumfosfatmonobasisk monohydrat, natriumfosfatdibasisk heptahydrat, ravsyre, dibasisk natriumsuksinat, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Imraldi ferdigfylt penn ser ut og innholdet i pakningen

Imraldi 40 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er tilgjengelig som en 0,4 ml klar til blakket og fargeløs til lysebrun løsning.

Imraldi fås som pakninger med 1, 2, 4 eller 6 ferdigfylt(e) penn(er) som inneholder en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en kanyle i rustfritt stål, en stiv beskyttelseshette og et gummistempel, til pasientbruk og henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 spritservietter inkludert i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Tilvirker

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom (Northern Ireland)

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)20 360 886 22

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

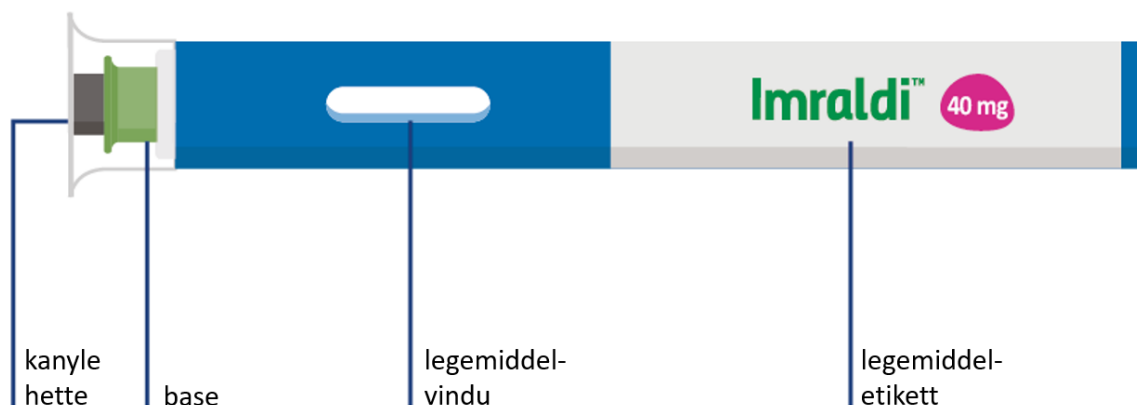
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruksjoner for bruk

Følg denne veiledningen nøye, så vil injisering snart bli en rutinesak for deg.

- Før du injiserer, be lege eller sykepleier om å vise deg hvordan du bruker din ferdigfylte penn. Legen eller sykepleieren din vil forsikre seg om at du vet hvordan du bruker pennen på riktig måte.

Din ferdigfylte penn med enkeltdose



Det finnes ingen knapp på den ferdigfylte pennen din.

Kanylen er skjult under den grønne basen. Når du trykker den ferdigfylte pennen bestemt mot huden, vil injeksjonen starte automatisk.

Vedlikehold av den ferdigfylte pennen

Oppbevaring av pennen

- Oppbevar pennen i kjøleskapet, men ikke frys den.
- Oppbevar pennen i esken sin og vekk fra lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Destruksjon av pennen

- Bruk hver penn kun én gang. Bruk aldri en penn om igjen.
- Kast pennen i en spesialbeholder, slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

Forsiktig

- Hvis du mistet pennen med kanylehetten PÅ, kan du fint bruke pennen.

Hvis du mistet pennen med kanylehetten AV, må du ikke bruke den. Kanylen kan ha blitt skitten eller skadet.

- Du må ikke bruke en skadet penn.

Pleie av injeksjonsstedet

- Velg et område med kroppsfett:
Områder med kroppsfett, som magen din, er generelt de beste injeksjonsstedene. I områder med kroppsfett er det lettere å føre inn kanylen riktig.
- Bruk forskjellige injeksjonssteder hver gang:
Når du velger injeksjonssted, velg et område som du ikke har brukt nylig for å unngå sårhet og blåmerker.

Hvordan injisere med den ferdigfylte pennen

1. Samle sammen det du trenger



Plasser den ferdigfylte pennen og spritservietter på en ren, tørr overflate.

- Husk å vaske hendene!
- Ikke ta av kanyleheten ennå!

2. Vent 15–30 minutter



Vent 15–30 minutter på at den ferdigfylte pennen når romtemperatur, som vil gjøre injeksjonen mindre smertefull.

- Ikke ta av kanyleheten ennå!

3. Inspiser legemidlet og utløpsdatoen

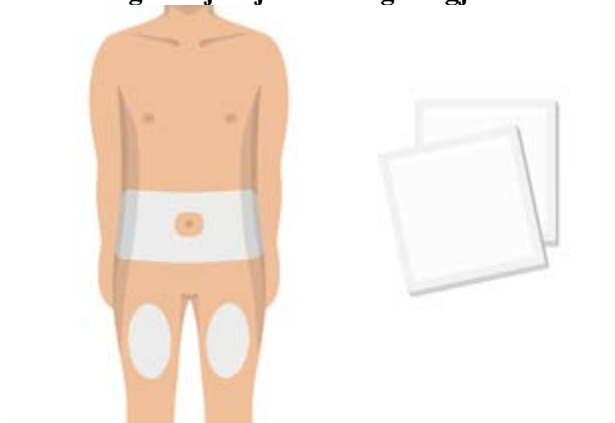


Sørg alltid for at legemidlet er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler og ikke har utløpt på dato. Hvis legemidlet ikke er klart til blakket, fargeløst til lysebrunt, fritt for partikler eller hvis det har utløpt på dato, må du ikke bruke det.

Det kan hende du vil se en eller flere luftbobler, det er helt i orden. Det er ingen grunn til å fjerne dem.

- Ikke ta av kanylehetten ennå!

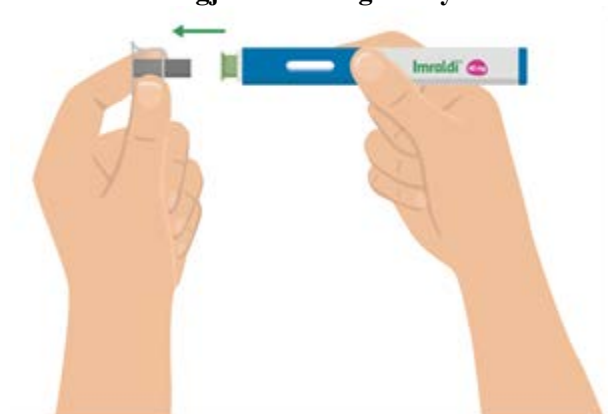
4. Velg et injeksjonssted og rengjør huden



Velg et injeksjonssted på kroppen. Magen din (unntatt området rundt navlen) eller lårene er best. Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett. Ikke berør området igjen før injeksjonen settes.

- Unngå hud som er sår, har blåmerker, har arr, som flasser eller har røde flekker.

5. Dra den gjennomsiktige kanylehetten av

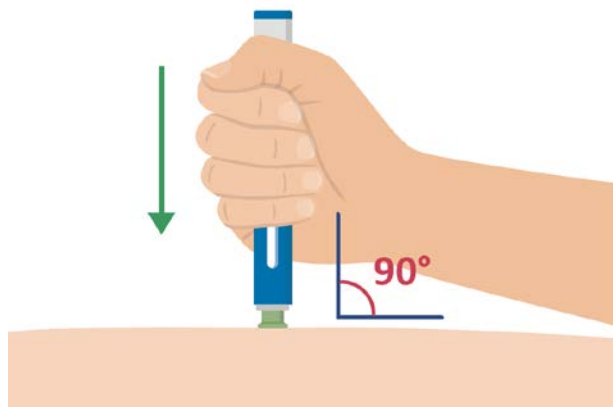


Dra den gjennomsiktige kanylehetten med metallkjerne forsiktig av pennen.

Det er normalt å se noen få dråper væske komme ut av kanylen.

Hvis du tar av kanylehetten før du er klar til å injisere, ikke sett kanylehetten på plass igjen. Dette kan bøye eller skade kanylen. Du kan stikke deg eller søle legemiddel ved et uhell.

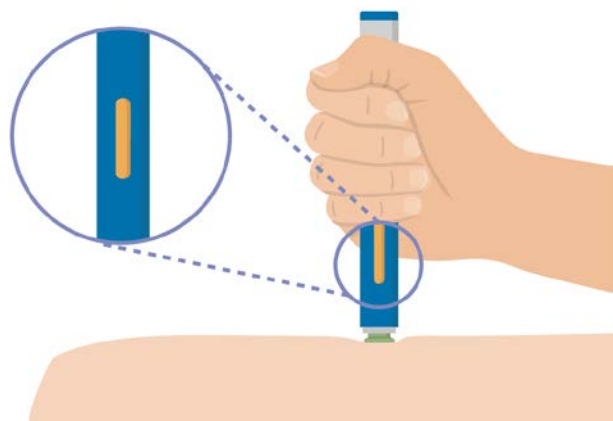
6. Plasser den grønne basen, trykk ned og hold stille



Plasser den grønne basen i rett vinkel (90 grader) mot huden din, og trykk hele den ferdigfylte pennen bestemt ned for å starte injeksjonen.

- Når du trykker ned, starter injeksjonen. Du kan høre et første klikk.

7. Fortsett å holde pennen stille



Hold pennen mot huden helt til den gule indikatoren fyller legemiddelvinduet og slutter å bevege seg.

- Flere sekunder senere kan du høre et klikk nummer to.

8. Sjekk at injeksjonen er ferdig og kast pennen

Du fikk hele dosen hvis...

- ✓ *"Hele" vinduet er gult*
- ✓ *Ingen legemiddellekkasje*
(en liten dråpe er ok)



Når du har injisert Imraldi, forsikre deg om at hele legemiddelvinduet er gult.

Kast den brukte pennen i en spesialbeholder, slik lege, sykepleier eller apotek fortalte deg.

- Usikker på om du fikk hele dosen? Kontakt lege, sykepleier eller apotek.