

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amsparity 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt 0,4 ml enkelt dosis-injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til meget lysebrun opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Juvenil idiopatisk artrit

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit*

Amsparity er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Amsparity kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig (for virkning ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

##### *Entesopati-relateret artrit*

Amsparity er indiceret til behandling af aktiv entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som er intolerante over for konventionel behandling (se pkt. 5.1).

#### Pædiatrisk plaque-psoriasis

Amsparity er indiceret til behandling af svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge fra 4 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som ikke er egnede kandidater til topikal behandling eller lysbehandling.

## Pædiatrisk Crohns sygdom

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom hos pædiatriske patienter (fra 6 år), som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, inklusive primær ernæringsbehandling og kortikosteroidbehandling og/eller immunmodulerende behandling, eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

## Pædiatrisk uveitis

Amsparity er indiceret til behandling af pædiatrisk kronisk non-infektøs anterior uveitis hos børn fra 2 år, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som er intolerante over for konventionel behandling, eller som ikke er egnede til konventionel behandling.

## **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Amsparity bør initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af de sygdomme, som Amsparity er indiceret til. Før initiering af behandling med Amsparity rådes øjenlæger til at rådføre sig med en passende specialist (se pkt. 4.4). Patienter i Amsparity-behandling bør få udleveret patientkortet.

Efter en passende oplæring i injektionsteknikker kan patienten selv injicere Amsparity, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Amsparity bør andre samtidige behandlinger (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

### Dosering

#### Pædiatrisk population

##### *Juvenil idiopatisk artrit*

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 1). Amsparity administreres hver anden uge som subkutan injektion.

**Tabel 1. Amsparity-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit**

<b>Patientens vægt</b>	<b>Dosisregime</b>
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør genovervejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 2 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

##### *Entesopati-relateret artrit,*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter fra 6 år med entesopati-relateret artrit er baseret på legemsvægt (tabel 2). Amsparity administreres hver anden uge som subkutan injektion.

**Tabel 2. Amsparity-dosis til patienter med entesopati-relateret artrit**

<b>Patientens vægt</b>	<b>Dosisregime</b>
15 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 6 år med entesopati-relateret artrit.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med plaque-psoriasis fra 4 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 3). Amsparity administreres som subkutan injektion.

**Tabel 3. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med plaque-psoriasis**

<b>Patientens vægt</b>	<b>Dosisregime</b>
15 kg til < 30 kg	Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg givet hver anden uge startende en uge efter den initiale dosis
≥ 30 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg givet hver anden uge startende en uge efter den initiale dosis.

Behandling ud over 16 uger bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Hvis genbehandling med Amsparity er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandlingsvarighed følges.

Adalimumabs sikkerhed hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis blev vurderet i gennemsnitligt 13 måneder.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn i alderen under 4 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk Crohns sygdom*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med Crohns sygdom fra 6 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 4). Amsparity administreres som subkutan injektion.

**Tabel 4. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom**

Patientens vægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2</li> </ul> <p>Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2</li> </ul>	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2</li> </ul> <p>Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2</li> </ul>	40 mg hver anden uge

Patienter, som oplever utilstrækkeligt respons, kan have fordel af at øge dosis til:

- < 40 kg: 20 mg hver uge
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge

Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter, som ikke responderer inden for 12 uger.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn i alderen under 6 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk uveitis*

Den anbefalede Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med uveitis fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 5). Amsparity administreres som subkutan injektion.

Der er ingen erfaring med behandling med adalimumab uden samtidig behandling med methotrexat ved pædiatrisk uveitis.

**Tabel 5. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med uveitis**

Patientens vægt	Dosisregime
< 30 kg	20 mg hver anden uge i kombination med methotrexat
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge i kombination med methotrexat

Når Amsparity-behandlingen påbegyndes, kan en støddosis på 40 mg til patienter < 30 kg eller 80 mg til patienter ≥ 30 kg administreres en uge før opstart af vedligeholdelsesbehandling. Der foreligger ingen kliniske data om brugen af en Amsparity-støddosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 2 år til denne indikation.

Det anbefales, at fordelene og risikoen ved fortsat langvarig behandling vurderes årligt (se pkt. 5.1).

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

## Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Adalimumab er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Dosisanbefaling kan ikke gives.

## Administration

Amsparity administreres ved subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og lægemiddelformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre svære infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Infektioner

Patienter, som tager TNF-antagonister, er mere modtagelige for alvorlige infektioner. Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for udvikling af infektioner. Patienter skal derfor monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Amsparity. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fire måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Amsparity bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol. Hos patienter, som har været eksponeret for tuberkulose, og patienter, som har rejst i områder med høj risiko for tuberkulose eller endemisk mykose, såsom histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Amsparity overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Amsparity, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Amsparity bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling iværksættes, indtil infektionen er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Amsparity til patienter med tilbagevendende infektioner i anamnesen eller med underliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressiva lægemidler.

#### *Alvorlige infektioner*

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter eller vira, eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionellose og pneumocystis, er blevet rapporteret hos patienter, som fik adalimumab.

I kliniske studier er der set andre alvorlige infektioner, inklusive pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

### *Tuberkulose*

Tuberkulose, herunder reaktivering og nye tilfælde af tuberkulose, er rapporteret hos patienter, der fik adalimumab. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstrapulmonal (dvs. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Amsparity påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret lægelig gennemgang af patientens anamnese vedrørende tuberkulose eller eventuel tidligere eksponering for personer med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller aktuell immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser (dvs. tuberkulinhudtest og røntgen af thorax) bør foretages hos alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser og resultaterne heraf registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er svært syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Amsparity-terapi ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulemper ved behandling tages meget nøje i betragtning.

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres.

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandling med Amsparity startes.

Inden opstart af behandling med Amsparity skal profylaktisk behandling mod tuberkulose også overvejes hos patienter med adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose på trods af en negativ test for tuberkulose samt hos patienter, der tidligere har haft latent eller aktiv tuberkulose, hvor det ikke har kunnet bekræftes, at behandlingen har været tilstrækkelig.

På trods af profylaktisk behandling mod tuberkulose er der forekommet tilfælde af reaktivering af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er tuberkulose reaktiveret, mens de har været i behandling med adalimumab.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav feber, apati) under eller efter behandling med Amsparity.

### *Andre opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive svampeinfektioner, er observeret hos patienter, som modtog adalimumab. Disse infektioner er ikke konsekvent blevet erkendt hos patienter i behandling med TNF-antagonister, hvorved iværksættelse af passende behandling er blevet forsinket, hvilket sommetider har resulteret i letale udfald.

For patienter, som udvikler tegn og symptomer såsom feber, utilpashed, vægttab, svedeture, hoste, dyspnø og/eller pulmonale infiltrater eller anden alvorlig systemisk sygdom med eller uden samtidigt shock, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Amsparity skal omgående afbrydes. Diagnosticering og administration af empirisk antimykotisk behandling hos disse patienter bør ske i samråd med en læge med ekspertise i behandling af invasive svampeinfektioner.

## Hepatitis B-reakivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos kroniske bærere af denne virus (dvs. overfladeantigen-positive patienter), som fik en TNF-antagonist, herunder adalimumab. Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Amsparity. Konsultation hos en læge med erfaring i behandling af hepatitis B anbefales til patienter, der testes positive for hepatitis B-infektion.

Bærere af HBV, som har behov for behandling med Amsparity, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reakivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Amsparity seponeres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling initieres.

## Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder adalimumab, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet, herunder dissemineret sklerose og opticusneuritis, og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barrés syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Amsparity overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Amsparity og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udviklende demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

## Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner relateret til adalimumab var sjældne i de kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaktioner relateret til adalimumab var ikke almindelige i de kliniske studier. Der er modtaget rapporter om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af adalimumab. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Amsparity straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

## Immunsuppression

I et studie, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med adalimumab, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

## Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af maligniteter, inklusive lymfomer, hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Post-marketing er der rapporteret om tilfælde af leukæmi hos patienter, som blev behandlet med en TNF-antagonist. Der er en forøget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit-patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikoestimeringen. Med den nuværende viden kan det ikke udelukkes, at der er en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi og andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er rapporteret om maligne lidelser, i visse tilfælde letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som blev behandlet med TNF-antagonister (initiering af behandling  $\leq$  18-års alderen), inklusive adalimumab, post-marketing. Cirka halvdelen af tilfældene var lymfomer. De øvrige tilfælde repræsenterede en række forskellige maligniteter og inkluderede sjældne maligniteter, som normalt



forbindes med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister kan ikke udelukkes.

Sjældne post-marketing-tilfælde af hepatosplenisk T-cellelymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-cellelymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatospleniske T-cellelymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med adalimumab bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter, der bliver behandlet med Amsparity, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hos hvem behandling med adalimumab er fortsat efter udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med adalimumab overvejes til sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Alle patienter, og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppressiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for non-melanom-hudkræft inden og under behandling med Amsparity. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister, inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

I et eksplorativt klinisk studie, hvor anvendelsen af en anden TNF-antagonist, infliximab, blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrol-patienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Med de nuværende data vides det ikke, om behandling med adalimumab påvirker risikoen for udvikling af dysplasi eller coloncancer. Alle patienter med colitis ulcerosa, som har en øget risiko for dysplasi eller colonkarcinom (for eksempel patienter med langvarig colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit), eller patienter, som tidligere har haft dysplasi eller colonkarcinom, bør screenes for dysplasi med regelmæssige intervaller før behandlingen og gennem hele sygdomsforløbet. Denne vurdering bør omfatte koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefalinger.

### Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni, herunder aplastisk anæmi, er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger, herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. trombocytopeni, leukopeni), er rapporteret efter behandling med adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Amsparity udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Amsparity.

### Vaccinationer

Der blev observeret ensartede antistof-responser på den 23-valente standard-pneumokok-vaccine og den trivalente influenzavirus-vaccine hos 226 voksne individer med reumatoid arthritis, som blev behandlet med adalimumab eller placebo i et klinisk studie. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager adalimumab.

Før behandling med adalimumab påbegyndes, anbefales det, hvis det er muligt, at bringe pædiatriske patienter ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende immuniseringsvejledninger.

Patienter i adalimumab-behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG vaccine) til spædbørn, som har været

eksponeret for adalimumab in utero, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

### Hjerteinsufficiens

I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med adalimumab. Amsparity bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA-klasse I/II). Amsparity er kontraindiceret ved moderat til svær hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3). Behandling med Amsparity skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

### Autoimmune processer

Behandling med Amsparity kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med adalimumab har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Amsparity udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Amsparity (se pkt. 4.8).

### Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniske studier er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af de bivirkninger, der er observeret ved kombination af etanercept og anakinra, er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af adalimumab og andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Der er begrænset erfaring vedrørende sikkerhed i forbindelse med kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Amsparity, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring vedrørende sikkerhed hos patienter, som får artroplastik under behandling med adalimumab.

### Tyndtarmsobstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at adalimumab forværrer eller forårsager forsnævninger.

### Ældre

Hyppigheden af alvorlige infektioner var højere hos adalimumab-behandlede patienter over 65 år (3,7 %) end hos patienter under 65 år (1,5 %). Nogle af disse tilfælde havde letalt udfald. Der bør udvises særlig opmærksomhed på risikoen for infektioner ved behandling af ældre patienter.

### Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

## Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml-dosis, dvs. det er i det væsentlige "natrium-frit".

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Adalimumab er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid arthritis, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og psoriasisarthritis, der udelukkende blev behandlet med adalimumab, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved adalimumab i kombination med methotrexat end ved behandling med adalimumab alene. Administration af adalimumab uden methotrexat øgede antistofdannelsen og clearance og reducerede effekten af adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombination af Amsparity og anakinra anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombination af Amsparity og abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør overveje at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste Amsparity-behandling.

#### Graviditet

Prospektivt indsamlede data fra et stort antal (cirka 2.100) graviditeter med eksponering for adalimumab, som resulterede i levende fødte med kendt graviditetsudfald, inklusive mere end 1.500 eksponeringer i det første trimester, indikerer ingen stigning i hyppigheden af misdannelser hos nyfødte.

I et prospektivt kohorteregisterstudie blev der inkluderet 257 kvinder med reumatoid arthritis (RA) eller Crohns sygdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum det første trimester og 120 kvinder med RA eller CD, som ikke blev behandlet med adalimumab. Det primære endepunkt var prævalensen af fødsler med større misdannelser. Hyppigheden af graviditeter, som blev afsluttet med mindst ét levendefødt spædbarn med en større misdannelse, var 6/69 (8,7 %) hos de adalimumab-behandlede kvinder med RA og 5/74 (6,8 %) hos de ubehandlede kvinder med RA (ukorrigeret OR 1,31; 95 % CI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4 %) hos de ubehandlede kvinder med CD (ukorrigeret OR 1,14; 95 % CI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline-forskelle) var 1,10 (95 % CI 0,45-2,73) for RA og CD kombineret. Der var ingen klar forskel mellem adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinder i forhold til de sekundære endepunkter spontan abort, mindre misdannelser, for tidlig fødsel, fødselsvægt eller alvorlige eller opportunistiske infektioner, og der blev ikke rapporteret om dødfødsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

I et udviklingstoksicitetsstudie hos aber var der ingen tegn på maternal toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet findes ikke (se pkt. 5.3).

På grund af sin TNF- $\alpha$ -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke de normale immunresponser hos nyfødte. Adalimumab bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Adalimumab kan passere placenta og findes i serum hos spædbørn født af kvinder behandlet med adalimumab under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektion. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab in utero, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

### Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det materielle serumniveau. Når immunglobulin G-proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn. Amsparity kan som konsekvens heraf anvendes ved amning.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige prækliniske data vedrørende adalimumabs effekt på fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Adalimumab kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Vertigo og svækket syn kan forekomme efter administration af Amsparity (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Amsparity blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og ublindede studier i op til 60 måneder eller mere. Disse studier omfattede patienter med reumatoid arthritis af kortere og længere sygdomsvarighed, juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og entesopati-relateret arthritis) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisarthritis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier omfattede 6.089 patienter, der fik adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol, i den kontrollerede behandlingsperiode.

Andelen af patienter, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af de pivotale studier, udgjorde 5,9 % for patienter, der fik adalimumab, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er infektioner (såsom nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis), reaktioner på injektionsstedet (erytem, kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte.

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for adalimumab. TNF-antagonister, såsom adalimumab, påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektion og cancer. Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om letale og livstruende infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), HBV-reakivering og forskellige maligniteter (inklusive leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle-lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse omfatter sjældne rapporter om pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser samt rapporter om lupus, lupus-relaterede tilstande og Stevens-Johnsons syndrom.

## Pædiatrisk population

Generelt var bivirkningerne i hyppighed og type hos pædiatriske patienter tilsvarende dem, som blev set hos voksne patienter.

### Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaring fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring og er inddelt efter organklassesystem og hyppighed i tabel 6 nedenfor: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/100$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste hyppighed, der er set i forbindelse med de forskellige indikationer, er anført. En stjerne (\*) i systemorganklassekolonnen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

**Tabel 6. Bivirkninger**

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme*	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinuitis, faryngitis, nasofaryngitis og viral herpes-pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive coccidioidomykose, histoplasmose og mykobakterium avium complex-infektion), bakterieinfektioner, øjeninfektioner, diverticulitis <sup>1</sup>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basalcellekarcinom og pladeepitelkarcinom), benign neoplasme
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungeneoplasmer og thyroideaneoplasmer), melanom**
	Sjælden	Leukæmi <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom <sup>1</sup> , Merkelcellekarcinom (neuroendokrint hudkarcinom) <sup>1</sup> , Kaposi sarkom

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose <sup>1</sup> , vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi <sup>1</sup>
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormal blod-natrium, hypokalcæmi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet*	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack <sup>1</sup> , tremor, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticusneuritis, Guillain-Barrés syndrom) <sup>1</sup>
Øjne	Almindelig	Synstab, konjunktivitis, blepharitis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Døvhed, tinnitus
Hjerte*	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt <sup>1</sup> , arytmie, hjerteinsufficiens
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Ikke almindelig	Aortaaneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebit

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Luftveje, thorax og mediastinum*	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli <sup>1</sup> , interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumonitis, pleuraeffusion <sup>1</sup>
	Sjælden	Lungefibrose <sup>1</sup>
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal refluxsygdom, Sjögrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Perforering af tarmen <sup>1</sup>
Lever og galdeveje*	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og kolelitis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatitis reaktivering af hepatitis B <sup>1</sup> autoimmun hepatitis <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Leversvigt <sup>1</sup>
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1</sup> , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopecia <sup>1</sup> , pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , angioødem <sup>1</sup> , kutan vaskulitis <sup>1</sup> , lichenoid hudreaktion <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer <sup>1</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom <sup>1</sup>

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi <sup>1</sup>
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Koagulations- og blødningsforstyrrelser (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlaktatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse <sup>2</sup>
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

\* yderligere information findes andre steder i pkt. 4.3, 4.4 og 4.8

\*\* inklusive ublindede forlængelsesstudier

<sup>1</sup> inklusive spontane rapporter

<sup>2</sup> Den gennemsnitlige vægtændring fra baseline for adalimumab var 0,3 kg til 1,0 kg ved indikationerne hos voksne patienter sammenholdt med (minus) -0,4 kg til 0,4 kg for placebo over en behandlingsperiode på 4-6 måneder. Vægtforøgelse på 5-6 kg er også observeret i langsigtede forlængelsesstudier med gennemsnitlige eksponeringer på ca. 1-2 år uden kontrolgruppe, især hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Mekanismen bag denne virkning er uklar, men kan hænge sammen med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

### Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som blev behandlet med adalimumab hver anden uge, var den samme som den kendte sikkerhedsprofil for adalimumab.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner på injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2 % af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner på injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

#### *Infektioner*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn var infektionshyppigheden 1,51 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,04 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og ublindede studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstrapulmonal tuberkulose) og invasive



opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, coccidioidomykose, pneumocystis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulosestilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme*

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og uveitis blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller non-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 6,8 (4,4-10,5) pr. 1.000 patientår blandt 5.291 adalimumab-behandlede patienter mod en hyppighed på 6,3 (3,4-11,8) pr. 1.000 patientår blandt 3.444 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for de kontrol-behandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af non-melanom hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt adalimumab-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. I disse hudkræfttilfælde forekom pladeepitelcarcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 0,7 (0,2-2,7) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne.

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede ublindede opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og non-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af non-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår, og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patientbehandlingsår. Den rapporterede hyppighed af non-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patientbehandlingsår (se pkt. 4.4).

Post-marketing er der rapporteret om sjældne tilfælde af hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter i behandling med adalimumab (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit-studie I-V. I disse studier havde 11,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og 8,1 % af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistoftiters ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med adalimumab i alle reumatoid artrit- og psoriasisartrit-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupusnefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

### *Bivirkninger i lever og galdeveje*

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,6 % af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit i alderen fra 4 til 17 år og hos patienter med entesopati-relateret artrit i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat. Der forekom ingen ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, som var fra 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

I fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med pædiatrisk Crohns sygdom, der evaluerede effekten og sikkerheden af to vedligeholdelsesdosisregimer tilpasset legemsvægt (efter induktionsbehandling tilpasset legemsvægt) i op til 52 ugers behandling, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,6 % (5/192) af patienterne, hvoraf 4 havde fået samtidig behandling med immunsuppressiva ved baseline.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrol-behandlede patienter.

Der forekom ingen ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studier af adalimumab hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitlig behandlingstid på 166,5 dage for voksne patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I kliniske studier på tværs af alle indikationer var patienter med forhøjet ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelsen forbigående og forsvandt ved fortsat behandling. Der har imidlertid også været post-marketing-rapporter om leversvigt samt mindre svære leverlidelser, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatitis, inklusive autoimmun hepatitis, hos patienter, som får adalimumab.

### Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

I studier hos voksne med Crohns sygdom blev der set en højere forekomst af maligne og alvorlige infektionsrelaterede bivirkninger ved kombination af adalimumab og azathioprin/6-mercaptopurin end med adalimumab alene.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg, hvilket er næsten 15 gange den anbefalede dosis.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, TNF-hæmmende midler. ATC-kode: L04AB04

Amsparity er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC50 på 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodynamisk virkning

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter adalimumab-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med adalimumab.

Efter behandling med adalimumab blev der også observeret et hurtigt fald i CRP-niveau hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og hidrosadenitis suppurativa. Hos patienter med Crohns sygdom sås en reduktion i antallet af celler med ekspresion af inflammatoriske markører i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNF- $\alpha$ -ekspresion. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Reumatoid artrit hos voksne*

Adalimumab er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid artrit-studier. Adalimumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede studier. Nogle patienter blev behandlet i op til 120 måneder.

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, og hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

RA-studie III evaluerede 619 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, som havde haft et ikke-effektivt respons på methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg, eller som var intolerante over for 10 mg methotrexat hver uge. Der var tre grupper i dette studie. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab/MTX blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

RA-studie IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten behandlingsnaive for sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eller guldalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

RA-studie V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til svært aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette studie vurderede virkningen af adalimumab 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, adalimumab-monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskader ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50-respons i uge 52. RA-studie III og V havde et yderligere primært endepunkt i uge 52, som var forsinkelse af sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet.

#### ACR-respons

Den procentdel af adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 7.

**Tabel 7. ACR-respons i placebokontrollerede studier (procentdel af patienter)**

Respons	RA-studie I <sup>***</sup>		RA-studie II <sup>***</sup>		RA-studie III <sup>***</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 måneder	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %

Respons	RA-studie I <sup>***</sup>		RA-studie II <sup>***</sup>		RA-studie III <sup>***</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab givet hver anden uge

<sup>c</sup> MTX = methotrexat

\*\* p < 0,01, adalimumab *over for* placebo

I RA-studie I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysisk funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I RA-studie III blev disse forbedringer opretholdt igennem 52 uger.

I den ublindede forlængelse af RA-studie III bibeholdte de fleste af de patienter, som var ACR-respondere, respons, når de blev fulgt i op til 10 år. Ud af 207 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 5 år. Blandt disse havde 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) ACR 50-respons og 41 patienter (36 %) ACR 70-respons. Ud af 207 patienter fortsatte 81 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 64 patienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1 %) ACR 50-respons og 43 patienter (53,1 %) ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med adalimumab plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I RA-studie I-IV opnåede adalimumab-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I RA-studie V med patienter med reumatoid arthritis på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med adalimumab og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi i uge 52, og responset blev opretholdt i 104 uger (se tabel 8).

**Tabel 8. ACR-respons i RA-studie V (procentdel af patienter)**

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

<sup>a</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

I den ublindede forlængelse af RA-studie V blev ACR-responstrater bibeholdt, når patienterne blev fulgt i op til 10 år. Ud af 542 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 154 patienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 patienter (74,7 %) ACR 50-respons og 102 patienter (60 %) ACR 70-respons.

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi, og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ( $p < 0,001$ ) og adalimumab-monoterapi ( $p < 0,001$ ) til opnåelse af lav sygdomstilstand hos patienter med nyligt diagnosticeret moderat til svær reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens ( $p = 0,447$ ). Ud af 342 patienter, som startede i det åbne forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab-monoterapi eller adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit i gennemsnitligt cirka 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionsscore og score for ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en signifikant mindre radiografisk progression hos adalimumab/methotrexat-patienter end hos patienter, som alene fik methotrexat, efter 6 måneder og 12 måneder (se tabel 9).

I den åbne forlængelse af RA-studie III opretholdtes reduktionen i progressionshastigheden af strukturel ødelæggelse i 8 og 10 år hos en delmængde af patienterne. 81 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse, defineret som ændring af mTSS fra baseline på 0,5 eller mindre. 79 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 10 år. Blandt disse viste 40 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse, defineret som ændring af mTSS fra baseline på 0,5 eller mindre.

**Tabel 9. Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i RA-studie III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % konfidensinterval <sup>b</sup> )	p-værdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -score	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

<sup>a</sup> methotrexat

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervaller for forskellene i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab.

<sup>c</sup> Baseret på ranganalyse

<sup>d</sup> Ledspalteforsnævring

I RA-studie V blev strukturel ledskeade vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (se tabel 10).

**Tabel 10. Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i RA-studie V**

	<b>MTX n = 257 (95 % konfidensinte rval)</b>	<b>Adalimumab n = 274 (95 % konfidensinte rval)</b>	<b>Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % konfidensinterv</b>	<b>p-værdi<sup>a</sup></b>	<b>p- værdi<sup>b</sup></b>	<b>p- værdi<sup>c</sup></b>
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
Erosionsscor	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

<sup>a</sup> værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i modificeret Total Sharp Score  $\leq$  0,5) signifikant højere med adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med methotrexat-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 ublindede forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat monoterapi, adalimumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra baseline ved år 10 i modificeret Total Sharp Score 10,8; 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

#### Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra Short Form Health Survey (SF 36) for alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg-dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktional vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre studier (RA-studie I, III, IV).

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med ublindet behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder), og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I RA-studie V var forbedringen i HAQ-funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ( $p < 0,001$ ) for adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt til og med uge 104. Ud af 250 patienter, som afsluttede det ublindede forlængelsesstudie, blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

## Plaque-psoriasis hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis ( $\geq 10$  % BSA-involvering og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling, i randomiserede, dobbeltblinde studier. 73 % af patienterne i psoriasis-studie I og II havde tidligere fået systemisk behandling eller lysbehandling. Adalimumabs sikkerhed og virkning er også blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet studie (psoriasis-studie III) med voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og samtidig psoriasis på hænder og/eller fødder, som var kandidater til systemisk behandling.

I psoriasis-studie I (REVEAL) blev 1.212 patienter evalueret i tre behandlingsperioder. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab i en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Efter 16 ugers behandling gik de patienter, der mindst havde opnået et PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75 % i forhold til baseline), over i periode B og fik ublandet 40 mg adalimumab hver anden uge. Patienter, der opretholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uge 33, og som oprindeligt var randomiseret til aktiv behandling i periode A, blev randomiseret igen i periode C til at få enten 40 mg adalimumab hver anden uge eller placebo i yderligere 19 uger. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige baseline-PASI-score 18,9, og baseline-PGA-score varierede fra "moderat" (53 % af de inkluderede patienter) til "svær" (41 %) og "meget svær" (6 %).

I psoriasis-studie II (CHAMPION) blev adalimumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med methotrexat og placebo hos 271 patienter. Patienterne fik placebo, en startdosis på 7,5 mg methotrexat og derefter dosisøgning op til uge 12 til en maksimumdosis på 25 mg eller en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) i 16 uger. Der er ingen tilgængelige data, som sammenligner behandling med adalimumab versus methotrexat i mere end 16 uger. Patienter, som fik methotrexat, og som opnåede et  $\geq$  PASI 50-respons ved uge 8 og/eller 12, fik ikke yderligere dosisøgning. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige baseline-PASI-score 19,7, og baseline-PGA-score varierede fra "let" (< 1 %) til "moderat" (48 %), "svær" (46 %) og "meget svær" (6 %).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3-psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et ublandet forlængelsesstudie, hvor adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

I psoriasis-studie I og II var det primære endepunkt den andel af patienterne, som opnåede et PASI 75-respons i forhold til baseline ved uge 16 (se tabel 11 og 12).

**Tabel 11. Ps-studie I (REVEAL) - Effekresultater ved uge 16**

	<b>Placebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg hver</b> <b>anden uge</b> N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Clear/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for centervariation

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo



**Tabel 12. Ps-studie II (CHAMPION) Effektresultater ved uge 16**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>hver anden uge</b> N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Clear/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat

I psoriasis-studie I oplevede 28 % af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, "tab af tilstrækkeligt respons" (PASI-score efter uge 33 og ved eller før uge 52, som resulterede i et < PASI 50-respons i forhold til baseline med en stigning på minimum 6 point i PASI-score i forhold til uge 33), sammenlignet med 5 % af de patienter, som fortsatte på adalimumab (p < 0,001). 38 % (25/66) og 55 % (36/66) af de patienter, som mistede tilstrækkeligt respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det ublindede forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

I alt 233 PASI 75-responderter ved uge 16 og 33 fik kontinuerlig adalimumab-behandling i 52 uger i psoriasis-studie I og fortsatte med adalimumab i det ublindede forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA "clear"/"minimal"-responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % efter yderligere 108 ugers ublindt behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende effekt, eller hvor dosis blev trappet op, var PASI 75- og PGA "clear"/"minimal"-responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers ublindt behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et ublindt forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasis-symptomer tilbage over tid med en gennemsnitstid til tilbagefald (fald til PGA "moderat" eller derunder) på omkring 5 måneder. Ingen af disse patienter oplevede rebound-effekt i den behandlingsfri periode. I alt 76,5 % (218/285) af de patienter, som fik genbehandling, havde et PGA-respons på "clear" eller "minimal" efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var sikkerhedsprofilen sammenlignelig med sikkerhedsprofilen før behandlingsafbrydelse.

Der blev vist signifikante forbedringer i DLQI (Dermatology Life Quality Index) i forhold til baseline ved uge 16 sammenlignet med placebo (studie I og II) og MTX (studie II). I studie I var der også signifikante forbedringer i den fysiske og mentale komponent i den sammensatte SF-36-score sammenlignet med placebo.

I et ublindt forlængelsesstudie med patienter, hvis dosis blev trappet op fra 40 mg hver anden uge til 40 mg ugentlig på grund af PASI-respons under 50 %, opnåede 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) af patienterne PASI 75-respons ved henholdsvis uge 12 og 24.

Psoriasis-studie III (REACH) sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 72 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af de patienter, som fik adalimumab, opnået PGA "clear" eller "almost clear" for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % versus 4,3 % [P = 0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af ublindt adalimumabbehandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabel 13). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA  $\geq 10\%$  (60 % af patienterne) og BSA  $< 10\%$  og  $\geq 5\%$  (40 % af patienterne)).

**Tabel 13. Ps-studie IV - Effektræsultater ved 16, 26 og 52 uger**

Endepunkter	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		Uge 52 Ublindet
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F "clear"/"minimal" og $\geq$ 2-graders forbedring (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentvis ændring i Total Fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab vs. placebo

I DLQI viste patienter behandlet med adalimumab statistisk signifikant forbedring ved uge 26 sammenlignet med placebo.

#### *Crohns sygdom hos voksne*

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tilladte, og 80 % af patienterne fortsatte med at få mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI  $< 150$ ) blev undersøgt i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper: placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-responder blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Opretholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter ublindt 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge eller placebo gennem hele studieforløbet på 56 uger. Patienter med klinisk respons (nedgang i CDAI  $\geq 70$ ) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapping af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 14 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

**Tabel 14. Induktion af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)**

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

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af andelene for adalimumab vs. placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Der sås sammenlignelige remissionsrater ved uge 8 for 160/80 mg og 80/40 mg induktionsregimerne, men bivirkninger var hyppigere i gruppen med 160/80 mg.

I CD-studie III havde 58 % (499/854) af patienterne klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48 % tidligere været eksponeret for andre TNF-antagonister. Rater for opretholdelse af remission og respons er vist i tabel 15. Raterne for klinisk remission forblev forholdsvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksponering.

I uge 56 var sygdomsrelaterede indlæggelser og operationer reduceret statistisk signifikant med adalimumab sammenlignet med placebo.

**Tabel 15. Opretholdelse af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)**

	Placebo	40 mg adalimumab hver anden uge	40 mg adalimumab hver uge
<b>Uge 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Uge 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienter i steroid-fri remission i ≥ 90 dage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 for parvise sammenligninger af andelene for adalimumab vs. placebo

\*\* p < 0,02 for parvise sammenligninger af andelene for adalimumab vs. placebo

<sup>a</sup> Af de patienter, der fik kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i adalimumab-vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienterne i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling efter uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondere (se pkt. 4.2).

117/276 patienter fra CD-studie I og 272/777 patienter fra CD-studie II og III blev fulgt gennem mindst 3 års ublandet adalimumab-behandling. Henholdsvis 88 og 189 patienter fortsatte med at være i klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdsvis 102 og 233 patienter.

### Livskvalitet

I CD-studie I og CD-studie II blev der i uge 4 opnået statistisk signifikante forbedringer i totalscoren på det sygdomsspecifikke spørgeskema vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ) hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede grupper sammenlignet med placebogruppen.

### *Uveitis hos voksne*

Adalimumabs sikkerhed og effekt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og diffus uveitis, eksklusive patienter med isoleret anterior uveitis. Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var tilladte.

Studie UV I undersøgte 217 patienter med aktiv uveitis på trods af behandling med kortikosteroid (oral prednison i doser fra 10 til 60 mg/dag). Ved studiestart fik alle patienter standarddosis af prednison på 60 mg/dag i 2 uger efterfulgt af en obligatorisk nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid ved uge 15.

Studie UV II undersøgte 226 patienter med inaktiv uveitis, hvor kronisk kortikosteroidbehandling (oral prednison 10 til 35 mg/dag) ved baseline var nødvendig for at kontrollere sygdommen. Efterfølgende fulgte patienterne en obligatorisk nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid i uge 19.

Det primære effektmål i begge studier var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som et multipelt sammensat endepunkt bestående af inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC-cellegrad), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

Patienter, som gennemførte studierne UV I og UV II, var egnede til inklusion i et ukontrolleret langtidsforlængelsestudie med en oprindeligt planlagt varighed på 78 uger. Patienterne fik lov til at fortsætte med forsøgsmedicinen også efter uge 78, indtil de kunne få adgang til adalimumab.

### Klinisk respons

Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab versus patienter, som fik placebo (se tabel 16). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt versus placebo (se figur 1).

**Tabel 16. Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II**

Analyse Behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Gennemsnitlig tid til behandlingssvigt (måneder)	HR <sup>a</sup>	CI 95 % for HR <sup>a</sup>	P-værdi <sup>b</sup>
<b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i Studie UV I</b>						
Primær analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
<b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i Studie UV II</b>						
Primær analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39- 0,84	0,004

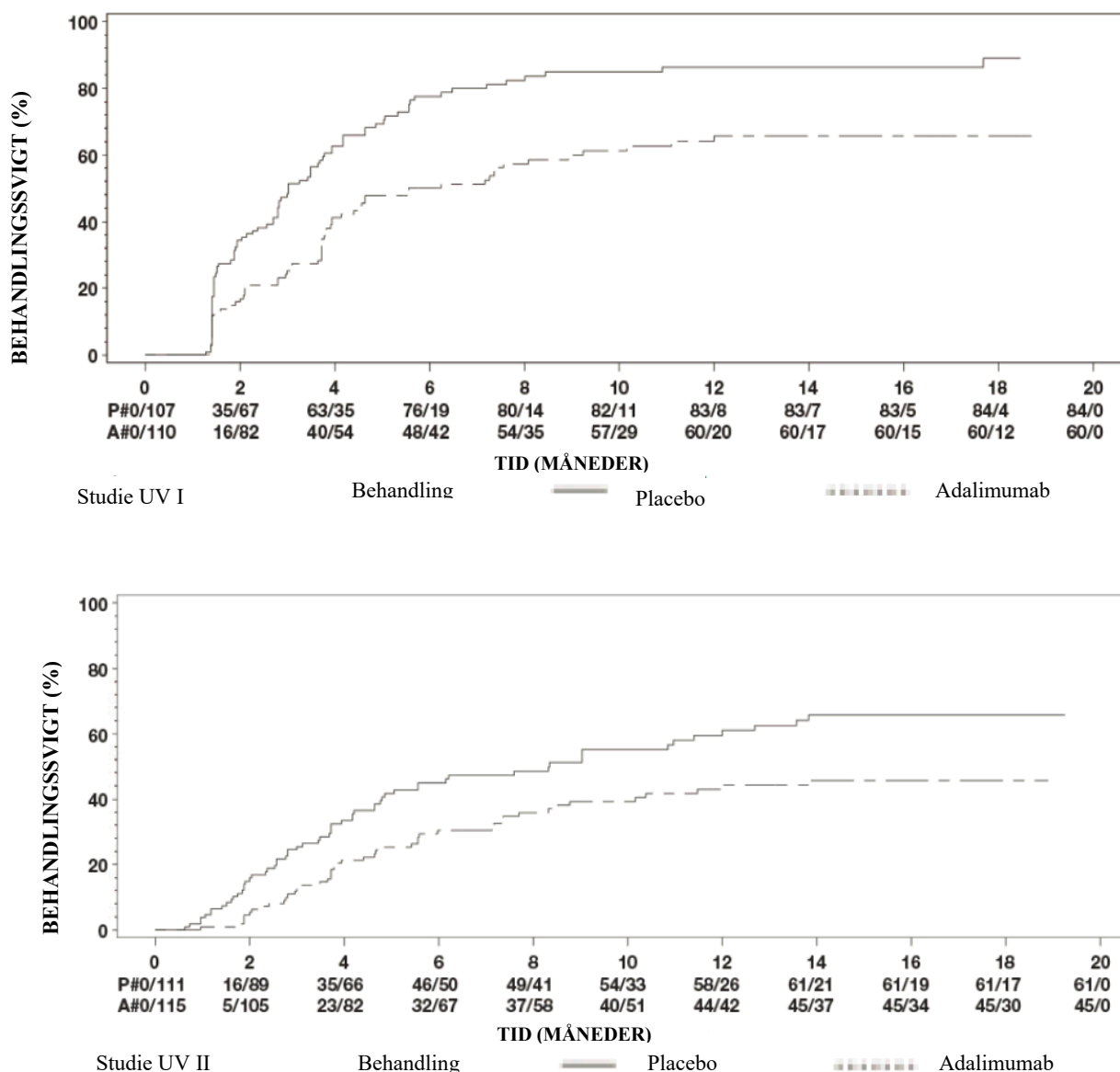
Note: Behandlingsvigt i eller efter uge 6 (studie UV I) eller i eller efter uge 2 (studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingsvigt, blev censureret på tidspunktet for frafald.

<sup>a</sup> HR af adalimumab vs. placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

<sup>b</sup> 2-sidet *p*-værdi fra log rank-test.

<sup>c</sup> NE = ikke estimerbar. Færre end halvdelen af risikopatienterne havde en hændelse.

**Figur 1. Kaplan-Meier- kurver, der opsummerer tid til behandlingsvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller uge 2 (Studie UV II)**



Note: P# = Placebo (antal hændelser/antal med risiko); A# = Adalimumab (antal hændelser/antal med risiko).

I studie UV I blev en statistisk signifikant forskel til fordel for adalimumab versus placebo observeret for alle komponenter for behandlingsvigt. I studie UV II blev en statistisk signifikant forskel kun set for synsstyrke-komponenten, men de andre komponenter var numerisk til fordel for adalimumab.

Af de 424 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studie UV I og UV II, blev 60 patienter anset for ikke egnede (f.eks. på grund af afvigelser eller på grund af komplikationer sekundært til diabetisk retinopati, på grund af operation for grå stær eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære effektanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 evaluerbare patienter (74 %) 78 uger med ublindt adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3 %) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC-cellegrad  $\leq 0,5+$ , VH-grad  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pr. dag, og 178 (66,2 %) var både steroid-fri og

inaktive. BCVA blev enten forbedret eller opretholdt (forringelse < 5 bogstaver) i 88,6 % af øjnene i uge 78. Data ud over uge 78 var generelt i overensstemmelse med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Generelt gælder det, at blandt de patienter, der afbrød studiet, blev 18 % afbrudt på grund af bivirkninger og 8 % på grund af utilstrækkeligt respons på adalimumab-behandling.

### Livskvalitet

I begge kliniske studier blev patient-rapporterede oplysninger om synsrelateret funktion målt ved anvendelse af NEI VFQ-25. Adalimumab havde numerisk en fordel ved de fleste af underscorerne med statistisk signifikante gennemsnitlige forskelle i generelt syn, okulær smerte, nærsyn, mental sundhed og totalscore i studie UV I og for generelt syn og mental sundhed i studie UV II. For synsrelaterede effekter havde adalimumab ikke numerisk en fordel ved farvesyn i studie UV I og ved farvesyn, perifert syn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenicitet

Der kan udvikles adalimumab-antistoffer under behandling med adalimumab. Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

### Pædiatrisk population

#### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

#### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to studier (pJIA I og II) hos børn med aktiv polyartikulær eller polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde en række forskellige JIA-typer (hyppigst reumatoid-faktor-negativ eller -positiv polyartrit og udvidet oligoartrit).

#### pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag). I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m<sup>2</sup> op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i tabel 17.

**Tabel 17. Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase**

Aldersgruppe	Antal patienter ved <i>baseline</i> n (%)	Minimums-, median- og maksimumsdosis
4-7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8-12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13-17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i yderligere 32 uger eller indtil opblussen af sygdommen. Kriterier for opblussen af

sygdommen var defineret som en forværring på  $\geq 30\%$  i forhold til *baseline* af  $\geq 3$  ud af 6 pædiatriske ACR-hovedkriterier,  $\geq 2$  aktive led og en forbedring på  $> 30\%$  i højst 1 af de 6 kriterier. Efter 32 uger eller ved opblussen af sygdommen var patienterne egnede til inklusion i den åbne forlængelsesfase.

**Tabel 18. Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet**

Stratum	MTX		Uden MTX	
<b>Fase</b>				
Åben indkøringsfase 16 uger				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Virkningsresultater				
Dobbeltblindet 32 uger	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Opblussen af sygdom i slutningen af de 32 uger <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mediantid til opblussen af sygdom	> 32 uger	20 uger	> 32 uger	14 uger

<sup>a</sup> Pædiatriske ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Blandt de patienter, som responderede ved uge 16 (n = 144), blev pædiatriske ACR 30/50/70/90-responser opretholdt i op til seks år i den åbne forlængelsesfase hos dem, der fik adalimumab gennem hele studiet. I alt blev 19 forsøgspersoner, heraf 11 fra *baseline*-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra *baseline*-aldersgruppen 13 til 17 år, behandlet i 6 år eller mere.

Det samlede respons var generelt bedre, og færre patienter udviklede antistoffer, når de blev behandlet med kombinationen adalimumab og MTX sammenlignet med adalimumab alene. I betragtning af disse resultater anbefales adalimumab til anvendelse i kombination med MTX og til anvendelse som monoterapi til patienter, som ikke egner sig til behandling med MTX (se pkt. 4.2).

## pJIA II

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label multicenterstudie med 32 børn (2 - < 4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til svært aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som en enkelt dosis via subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

Ved uge 12 og uge 24 var pædiatrisk ACR 30-respons henholdsvis 93,5 % og 90,0 % ved anvendelse af observerede data. Andelen af patienter med pædiatrisk ACR 50/70/90 ved uge 12 og uge 24 var henholdsvis 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Blandt de børn, som responderede (pædiatrisk ACR 30) ved uge 24 (n = 27 ud af 30 patienter), blev pædiatrisk ACR 30-respons opretholdt i op til 60 uger i åben-label-fasen hos de patienter, som fik adalimumab gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

### Entesopati-relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati-relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (BSA) op til

maksimalt 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 192 uger. Det primære endepunkt var den procentvise ændring i antallet af led med aktiv artrit (hævelse, som ikke skyldes deformitet, eller led med tab af bevægelse plus smerte og/eller ømhed) fra *baseline* til uge 12, som blev opnået med et median fald på -62,6 % (median procentvis ændring -88,9 %) hos patienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med et fald på -11,6 % (median procentvis ændring -50,0 %) hos patienter i placebo-gruppen. Forbedring i antallet af led med aktiv artrit blev opretholdt i den åbne del i 156 uger for 26 ud af 31 (84 %) patienter i adalimumab-gruppen, som forblev i studiet. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesitis, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR 50-respons og pædiatrisk ACR 70-respons.

#### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*Physician's Global Assessment*)  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA (*body surface area*)-involvering eller  $> 10$  % BSA-involvering med meget tykke læsioner eller PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  eller  $\geq 10$  med klinisk relevante manifestationer i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Patienterne fik adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge (op til 40 mg), 0,4 mg/kg hver anden uge (op til 20 mg) eller methotrexat 0,1-0,4 mg/kg ugentlig (op til 25 mg). Ved uge 16 havde flere af patienterne, som var randomiseret til adalimumab 0,8 mg/kg, positivt effektrespons (f.eks. PASI 75) end dem, der var randomiseret til 0,4 mg/kg hver anden uge eller methotrexat.

**Tabel 19. Virkningsresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: <i>Clear/minimal</i> <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = methotrexat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Patienter, som opnåede PASI 75 og PGA *clear* eller *minimal*, blev taget ud af behandling i op til 36 uger og monitoreret for tab af sygdomskontrol (dvs. forværring af PGA med mindst 2 enheder). Patienterne blev herefter genbehandlet med adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge i yderligere 16 uger, og responsraterne, som blev observeret under genbehandlingen, var sammenlignelige med responsraterne i den tidligere dobbeltblinde periode: PASI 75-respons på 78,9 % (15 ud af 19 forsøgspersoner) og PGA *clear* eller *minimal* på 52,6 % (10 ud af 19 forsøgspersoner).

PASI 75- og PGA *clear* eller *minimal* respons blev vedligeholdt i op til yderligere 52 uger uden nye sikkerhedsfund i den åbne del af studiet.

#### *Pædiatrisk Crohns sygdom*

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling med doser afhængige af legemsvægt ( $< 40$  kg eller  $\geq 40$  kg) er undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, klinisk studie med 192 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 (inklusive) år med moderat til svær Crohns sygdom (CD), defineret som *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)-score  $> 30$ . Patienterne skulle have haft svigt af konventionel CD-behandling (inklusive et kortikosterkoid og/eller et immunmodulerende lægemiddel). Patienterne kunne også tidligere have mistet respons eller have været intolerante over for infliximab.



Alle patienter fik åben induktionsbehandling med doser baseret på deres *baseline*-legemsvægt: henholdsvis 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2 til patienter  $\geq 40$  kg og 80 mg henholdsvis 40 mg til patienter  $< 40$  kg.

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lavdosis- eller standarddosis-vedligeholdelsesregimet, som vist i tabel 20.

**Tabel 20. Vedligeholdelsesregime**

Patientvægt	Lavdosis	Standarddosis
$< 40$ kg	10 mg hver anden uge	20 mg hver anden uge
$\geq 40$ kg	20 mg hver anden uge	40 mg hver anden uge

### Virkningsresultater

Studiets primære effektmål var klinisk remission ved uge 26, defineret som PCDAI-score  $\leq 10$ .

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra *baseline*) er vist i tabel 21. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 22.

**Tabel 21. Pædiatrisk CD-studie – PCDAI klinisk remission og respons**

	Standarddosis 40/20 mg hver anden uge N = 93	Lavdosis 20/10 mg hver anden uge N = 95	P-værdi*
<b>Uge 26</b>			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Uge 52</b>			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-værdi for sammenligning af standarddosis *versus* lavdosis.

**Tabel 22. Pædiatrisk CD-studie – seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler**

	Standarddosis 40/20 mg hver anden uge	Lavdosis 20/10 mg hver anden uge	P-værdi <sup>1</sup>
<b>Seponering af kortikosteroider</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Seponering af immunmodulerende midler<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Uge 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Remission af fistler<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Uge 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uge 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-værdi for sammenligning af standarddosis *versus* lavdosis.

<sup>2</sup> immunmodulerende lægemidler kunne kun seponeres ved eller efter uge 26 efter investigators skøn, hvis patienten opfyldte det kliniske responskriterium.

<sup>3</sup> defineret som lukning af alle fistler, som var åbne ved *baseline*, ved mindst 2 på hinanden følgende besøg efter *baseline*-besøget.

Statistisk signifikant øgning (forbedring) fra *baseline* til uge 26 og 52 i Body Mass Index og højdevækst blev set i begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikante forbedringer fra *baseline* i livskvalitetsparametre (inklusive IMPACT III) blev også set i begge behandlingsgrupper.

Ethundrede patienter (n = 100) fra det pædiatriske Crohn-studie fortsatte i langtidsbehandling i et åbent forlængelsesstudie. Efter 5 års adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) af de 50 patienter, som stadig var i studiet, fortsat i klinisk remission, og 92,0 % (46/50) af patienterne havde fortsat klinisk respons i henhold til PCDAI.

#### *Pædiatrisk uveitis*

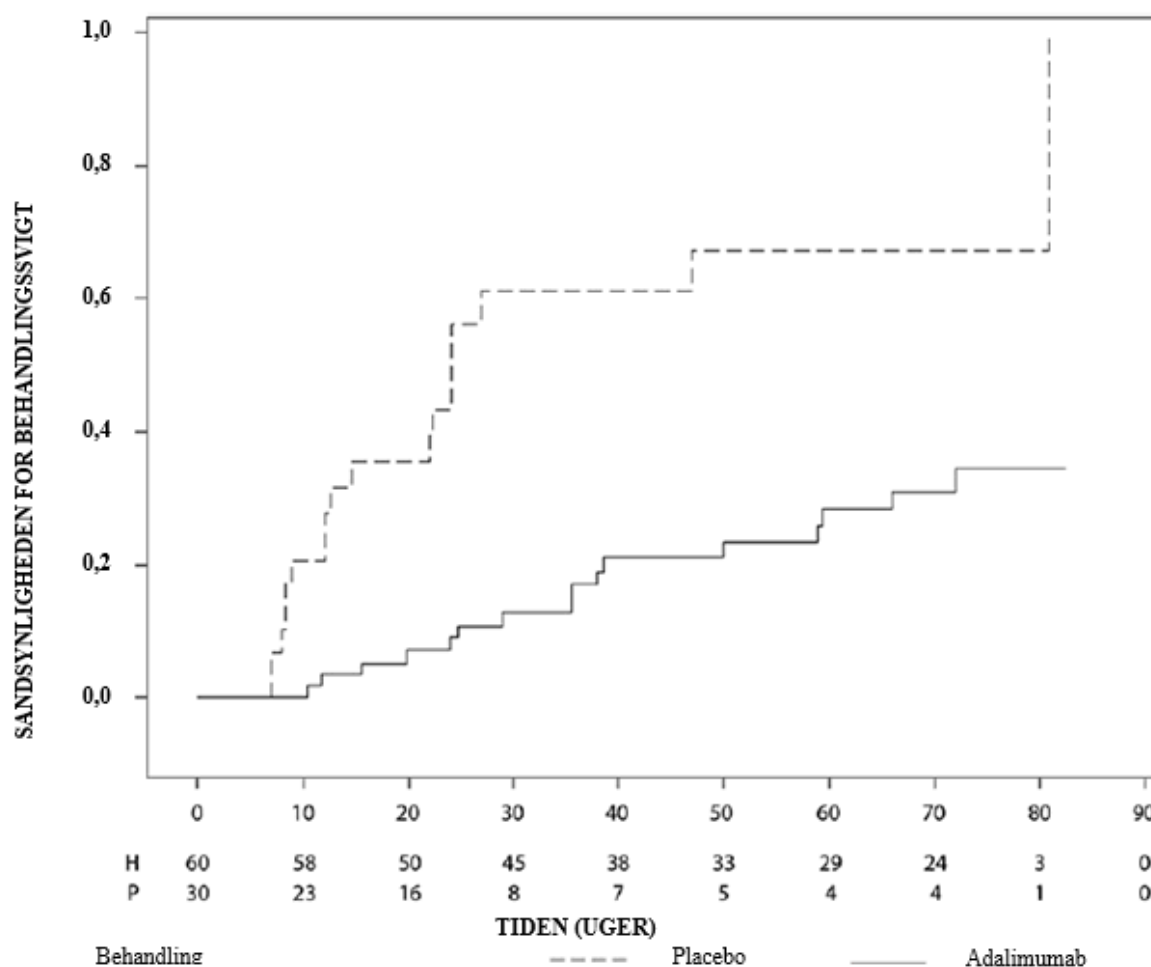
Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære over for mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis > 30 kg) hver anden uge i kombination med deres *baseline*-dosis af methotrexat.

Det primære endepunkt var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som en forværring eller vedvarende ikke-forbedret øjeninflammation eller delvist forbedret øjeninflammation med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, ikke-tilladt anvendelse af samtidig medicinering og afbrydelse af behandling i en udvidet tidsperiode.

#### Klinisk respons

Adalimumab forsinkede tiden til behandlingssvigt signifikant sammenlignet med placebo (se figur 2,  $P < 0,0001$  fra log rank-test). Mediantiden til behandlingssvigt var 24,1 uge for patienter behandlet med placebo, mens mediantiden til behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab ikke var målbar, da mindre end halvdelen af disse patienter oplevede behandlingssvigt. Adalimumab nedsatte signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 % sammenlignet med placebo, som vist med *hazard ratio*'en (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver, der opsummerer tid til behandlingssvigt i det pædiatriske uveitis studie**



Note: P = Placebo (antal med risiko); H = Adalimumab (antal med risiko).

## 5.2 Farmakodynamiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Efter administration af 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) med samtidig methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær JIA, som var 2 til < 4 år eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg, som blev doseret med adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup>, var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med entesopati-relateret artrit i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state (målt i uge 24) 8,8 ± 6,6 µg/ml for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

Efter subkutan administration af 0,8 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab ved steady state  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  ( $\pm$  SD) (79 % CV).

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var den ublindede adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standarddosis (40/20 mg hver anden uge) eller lavdosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dalkoncentrationer i serum ( $\pm$ SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  for patienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  for patienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

Hos patienter, som blev ved med at få deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige ( $\pm$ SD) adalimumab-dalkoncentration  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  for standarddosis-gruppen og  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  for lavdosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dalkoncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige ( $\pm$ SD) serumkoncentration af adalimumab  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg ugentlig) og  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Adalimumab-eksponering hos pædiatriske uveitis-patienter blev estimeret ved anvendelse af populationsfarmakokinetisk modellering og simulering, baseret på farmakokinetik på tværs af indikationerne hos andre pædiatriske patienter (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Der foreligger ingen kliniske eksponeringsdata for brugen af en støddosis hos børn  $< 6$  år. De estimerede eksponeringer indikerer, at en støddosis i fravær af methotrexat kan føre til en initial stigning i systemisk eksponering.

#### Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

Der er fundet en eksponering-respons-sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50-respons på basis af data fra kliniske studier med patienter med JIA (pJIA og ERA). Den plasmakoncentration af adalimumab, som tilsyneladende giver 50 % maksimal sandsynlighed for PedACR 50-respons (EC50), var  $3 \mu\text{g/ml}$  (95 % CI: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Der er fundet eksponering-respons-sammenhæng hos pædiatriske patienter med svær kronisk plaque-psoriasis mellem adalimumab-koncentration og virkning for henholdsvis PASI 75 og PGA "clear" eller "minimal". PASI 75 og PGA "clear" eller "minimal" steg med stigende adalimumab-koncentration, begge med sammenlignelig tilsyneladende EC50 på omkring  $4,5 \mu\text{g/ml}$  (henholdsvis 95 % CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

#### Voksne

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og distribution af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvis intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisproportionale. Efter doser på 0,5 mg/kg ( $\sim 40$  mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter var 31-96 % af serumkoncentrationen.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var de gennemsnitlige dalkoncentrationer ved steady state henholdsvis cirka  $5 \mu\text{g/ml}$  (uden kombination med methotrexat) og  $8-9 \mu\text{g/ml}$  (i kombination med methotrexat). Dalkoncentrationen af adalimumab i serum ved steady state blev forøget omtrent proportionalt med dosis ved subkutan dosering af doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge.

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige steady state-dalkoncentration af adalimumab 5 µg/ml ved monoterapibehandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos patienter med Crohns sygdom blev der med en støddosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab i uge 2 opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 5,5 µg/ml i induktionsperioden. Ved en støddosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev der opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 12 µg/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dalniveauer på omtrent 7 µg/ml ved steady state blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos voksne patienter med uveitis resulterede en støddosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab hver anden uge fra uge 1 i en gennemsnitskoncentration på ca. 8-10 µg/ml ved steady state.

Populationsfarmakokinetisk og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering viser sammenlignelig adalimumab-eksponering og virkning hos patienter behandlet med 80 mg hver anden uge, når der sammenlignes med 40 mg hver uge (herunder voksne patienter med RA, HS, UC, CD eller psoriasis, unge patienter med HS og pædiatriske patienter  $\geq$  40 kg med CD).

### Elimination

Populationsfarmakokinetiske analyser med data fra flere end 1.300 RA-patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab. Serumniveauet af frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer.

### Nedsat lever- og nyrefunktion

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter enkelte doser, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitets-/perinatalt udviklingsstudie hos cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Hverken karcinogenicitetsstudier eller standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og til udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrochloridmonohydrat  
Saccharose  
Edetatdinatriumdihydrat  
L-methionin  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

En enkelt fyldt injektionssprøjte med Amsparity kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 30 °C i en periode på op til 30 dage. Injektionssprøjten skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 30-dages perioden.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Amsparity 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) med stempelprop (chlorobutylgummi) og kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger med:

- 2 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril opløsning) og 2 alkoholservietter; hver fyldt injektionssprøjte er i en blisterpakning.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

13. februar 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml enkelt-dosis-hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning. (injektion)

Klar, farveløs til meget lysebrun opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Juvenil idiopatisk artrit

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit*

Amsparity er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Amsparity kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig (for virkning ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

##### *Entesopati-relateret artrit*

Amsparity er indiceret til behandling af aktiv entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som er intolerante over for konventionel behandling (se pkt. 5.1).

#### Pædiatrisk plaque-psoriasis

Amsparity er indiceret til behandling af svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge fra 4 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som ikke er egnede kandidater til topikal behandling eller lysbehandling.

### Hidrosadenitis suppurativa hos unge

Amsparity er indiceret til behandling af aktiv moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS) (acne inversa) hos unge patienter fra 12 år, hvor responset på konventionel systemisk HS-behandling har været utilstrækkelig (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Pædiatrisk Crohns sygdom

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom hos pædiatriske patienter (fra 6 år), som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, inklusive primær ernæringsbehandling og kortikosteroidbehandling og/eller immunmodulerende behandling, eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

### Pædiatrisk colitis ulcerosa

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv colitis ulcerosa hos pædiatriske patienter (fra 6 år), som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, inklusive kortikosteroidbehandling og/eller 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

### Pædiatrisk uveitis

Amsparity er indiceret til behandling af pædiatrisk kronisk non-infektøs anterior uveitis hos børn fra 2 år, som har haft utilstrækkeligt respons på, eller som er intolerante over for konventionel behandling, eller som ikke er egnede til konventionel behandling.

## **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Amsparity bør initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af de sygdomme, som Amsparity er indiceret til. Før initiering af behandling med Amsparity rådes øjenlæger til at rådføre sig med en passende specialist (se pkt. 4.4). Patienter i Amsparity-behandling bør få udleveret patientkortet.

Efter en passende oplæring i injektionsteknikker kan patienten selv injicere Amsparity, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Amsparity bør andre samtidige behandlinger (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

### Dosering

#### Pædiatrisk population

##### *Juvenil idiopatisk artrit*

##### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 1). Amsparity administreres hver anden uge som subkutan injektion.

**Tabel 1. Amsparity-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit**

<b>Patientens vægt</b>	<b>Dosisregime</b>
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge



Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 2 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### Entesopati-relateret artrit

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter fra 6 år med entesopati-relateret artrit er baseret på legemsvægt (tabel 2). Amsparity administreres hver anden uge som subkutan injektion.

**Tabel 2. Amsparity-dosis til patienter med entesopati-relateret artrit**

Patientens vægt	Dosisregime
15 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 6 år med entesopati-relateret artrit.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### Plaque-psoriasis hos børn

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med plaque-psoriasis fra 4 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 3). Amsparity administreres som subkutan injektion.

**Tabel 3. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med plaque-psoriasis**

Patientens vægt	Dosisregime
15 kg til < 30 kg	Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg givet hver anden uge startende en uge efter den initiale dosis
≥ 30 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg givet hver anden uge startende en uge efter den initiale dosis

Behandling ud over 16 uger bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Hvis genbehandling med Amsparity er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandlingsvarighed følges.

Adalimumabs sikkerhed hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis blev vurderet i gennemsnitligt 13 måneder.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn i alderen under 4 år til denne indikation.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### Hidrosadenitis suppurativa hos unge (fra 12 år, som vejer 30 kg eller mere)

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS.

Adalimumab-dosis hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

Den anbefalede Amsparity-dosis er 80 mg subkutan i uge 0, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start 1 uge efter den første dosis.

En øgning af dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge kan overvejes hos unge patienter med utilstrækkeligt respons på Amsparity 40 mg hver anden uge.

Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Amsparity-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med et topikal antiseptisk middel under Amsparity-behandlingen.

Hos patienter, som ikke responderer inden for 12 uger, skal fortsat behandling nøje genovervejes.

Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen, kan der startes op igen med Amsparity efter behov.

Benefit/risk-forholdet ved fortsat langtidsbehandling skal løbende evalueres (se data vedrørende voksne i pkt. 5.1).

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn under 12 år til denne indikation.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk Crohns sygdom*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med Crohns sygdom fra 6 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 4). Amsparity administreres som subkutan injektion.

**Tabel 4. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom**

<b>Patientens vægt</b>	<b>Induktionsdosis</b>	<b>Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2</li></ul> <p>Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2</li></ul>	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2</li></ul> <p>Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2</li></ul>	40 mg hver anden uge

Patienter, som oplever utilstrækkeligt respons, kan have fordel af at øge dosis til:

- < 40 kg: 20 mg hver uge
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge

Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter, som ikke responderer inden for 12 uger.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn i alderen under 6 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk colitis ulcerosa*

Den anbefalede dosis Amsparity til patienter fra 6 til 17 år med colitis ulcerosa er baseret på legemsvægt (tabel 5). Amsparity administreres via subkutan injektion.

**Tabel 5. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa**

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uge 0 (givet som to 40 mg injektioner på én dag) og</li><li>40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)</li></ul>	40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>160 mg i uge 0 (givet som fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage) og</li><li>80 mg ved uge 2 (givet som to 40 mg injektioner på én dag)</li></ul>	80 mg hver anden uge

\* Pædiatriske patienter, der fylder 18 år, mens de er får Amsparity, skal fortsætte med deres ordinerede vedligeholdelsesdosis.

Fortsættelse af behandlingen ud over 8 uger skal overvejes nøje hos patienter, der ikke viser tegn på respons inden for dette tidsrum.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til børn under 6 år til denne indikation.

Amsparity kan være tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk uveitis*

Den anbefalede Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med uveitis fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 6). Amsparity administreres som subkutan injektion.

Der er ingen erfaring med behandling med adalimumab uden samtidig behandling med methotrexat ved pædiatrisk uveitis.

**Tabel 6. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med uveitis**

Patientens vægt	Dosisregime
< 30 kg	20 mg hver anden uge i kombination med methotrexat
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge i kombination med methotrexat

Når Amsparity-behandlingen påbegyndes, kan en støddosis på 40 mg til patienter < 30 kg eller 80 mg til patienter ≥ 30 kg administreres en uge før opstart af vedligeholdelsesdosis. Der foreligger ingen kliniske data om brugen af en Amsparity-støddosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 2 år til denne indikation.

Det anbefales, at fordelen og risikoen ved fortsat langvarig behandling vurderes årligt (se pkt. 5.1).

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Adalimumab er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Dosisanbefaling kan ikke gives.

#### Administration

Amsparity administreres ved subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og lægemiddelformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre svære infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Infektioner

Patienter, som tager TNF-antagonister, er mere modtagelige for alvorlige infektioner. Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for udvikling af infektioner. Patienter skal derfor monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Amsparity. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fire måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Amsparity bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol. Hos patienter, som har været eksponeret for tuberkulose, og patienter, som har rejst i områder med høj risiko for tuberkulose eller endemisk mykose, såsom histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Amsparity overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Amsparity, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Amsparity bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling iværksættes, indtil infektionen er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Amsparity til patienter med tilbagevendende infektioner i anamnesen eller med underliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressiva lægemidler.

#### *Alvorlige infektioner*

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter eller vira, eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionellose og pneumocystis, er blevet rapporteret hos patienter, som fik adalimumab.

I kliniske studier er der set andre alvorlige infektioner, inklusive pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

### *Tuberkulose*

Tuberkulose, herunder reaktivering og nye tilfælde af tuberkulose, er rapporteret hos patienter, der fik adalimumab. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstrapulmonal (dvs. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Amsparity påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret lægelig gennemgang af patientens anamnese vedrørende tuberkulose eller eventuel tidligere eksponering for personer med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller aktuel immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser (dvs. tuberkulinhudtest og røntgen af thorax) bør foretages hos alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser og resultaterne heraf registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er svært syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Amsparity-terapi ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulemper ved behandling tages meget nøje i betragtning.

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres.

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandling med Amsparity startes.

Inden opstart af behandling med Amsparity skal profylaktisk behandling mod tuberkulose også overvejes hos patienter med adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose på trods af en negativ test for tuberkulose samt hos patienter, der tidligere har haft latent eller aktiv tuberkulose, hvor det ikke har kunnet bekræftes, at behandlingen har været tilstrækkelig.

På trods af profylaktisk behandling mod tuberkulose er der forekommet tilfælde af reaktivering af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er tuberkulose reaktiveret, mens de har været i behandling med adalimumab.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav feber, apati) under eller efter behandling med Amsparity.

### *Andre opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive svampeinfektioner, er observeret hos patienter, som modtog adalimumab. Disse infektioner er ikke konsekvent blevet erkendt hos patienter i behandling med TNF-antagonister, hvorved iværksættelse af passende behandling er blevet forsinket, hvilket sommetider har resulteret i letale udfald.

For patienter, som udvikler tegn og symptomer såsom feber, utilpashed, vægttab, svedeture, hoste, dyspnø og/eller pulmonale infiltrater eller anden alvorlig systemisk sygdom med eller uden samtidigt shock, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Amsparity skal omgående afbrydes. Diagnosticering og administration af empirisk antimykotisk behandling hos disse patienter bør ske i samråd med en læge med ekspertise i behandling af invasive svampeinfektioner.

## Hepatitis B-reakivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos kroniske bærere af denne virus (dvs. overfladeantigen-positive patienter), som fik en TNF-antagonist, herunder adalimumab. Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Amsparity. Konsultation hos en læge med erfaring i behandling af hepatitis B anbefales til patienter, der testes positive for hepatitis B-infektion.

Bærere af HBV, som har behov for behandling med Amsparity, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reakivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Amsparity seponeres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling initieres.

## Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder adalimumab, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet, herunder dissemineret sklerose og opticusneuritis, og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barrés syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Amsparity overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Amsparity og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udviklende demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

## Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner relateret til adalimumab var sjældne i de kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaktioner relateret til adalimumab var ikke almindelige i de kliniske studier. Der er modtaget rapporter om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af adalimumab. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Amsparity straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

## Immunsuppression

I et studie, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med adalimumab, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

## Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af maligniteter, inklusive lymfomer, hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Post-marketing er der rapporteret om tilfælde af leukæmi hos patienter, som blev behandlet med en TNF-antagonist. Der er en forøget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit-patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikoestimeringen. Med den nuværende viden kan det ikke udelukkes, at der er en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi og andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er rapporteret om maligne lidelser, i visse tilfælde letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som blev behandlet med TNF-antagonister (initiering af behandling før 18-års alderen), inklusive adalimumab, post-marketing. Cirka halvdelen af tilfældene var lymfomer. De øvrige tilfælde repræsenterede en række forskellige maligniteter og inkluderede sjældne maligniteter, som normalt

forbindes med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister kan ikke udelukkes.

Sjældne post-marketing-tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatospleniske T-cellelymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med adalimumab bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter, der bliver behandlet med Amsparity, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hos hvem behandling med adalimumab er fortsat efter udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med adalimumab overvejes til sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Alle patienter, og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppressiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for non-melanom-hudkræft inden og under behandling med Amsparity. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister, inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

I et eksplorativt klinisk studie, hvor anvendelsen af en anden TNF-antagonist, infliximab, blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrolpatienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Med de nuværende data vides det ikke, om behandling med adalimumab påvirker risikoen for udvikling af dysplasi eller coloncancer. Alle patienter med colitis ulcerosa, som har en øget risiko for dysplasi eller colonkarcinom (for eksempel patienter med langvarig colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit), eller patienter, som tidligere har haft dysplasi eller colonkarcinom, bør screenes for dysplasi med regelmæssige intervaller før behandlingen og gennem hele sygdomsforløbet. Denne vurdering bør omfatte koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefalinger.

### Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni, herunder aplastisk anæmi, er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger, herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. trombocytopeni, leukopeni), er rapporteret efter behandling med adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Amsparity udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Amsparity.

### Vaccinationer

Der blev observeret ensartede antistof-responser på den 23-valente standard-pneumokok-vaccine og den trivalente influenzavirus-vaccine hos 226 voksne individer med reumatoid arthritis, som blev behandlet med adalimumab eller placebo i et klinisk studie. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager adalimumab.

Før behandling med adalimumab påbegyndes, anbefales det, hvis det er muligt, at bringe pædiatriske patienter ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende immuniseringsvejledninger.

Patienter i adalimumab-behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG-vaccine) til spædbørn, som har været

eksponeret for adalimumab in utero, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

### Hjerteinsufficiens

I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med adalimumab. Amsparity bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA-klasse I/II). Amsparity er kontraindiceret ved moderat til svær hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3). Behandling med Amsparity skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

### Autoimmune processer

Behandling med Amsparity kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med adalimumab har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Amsparity udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Amsparity (se pkt. 4.8).

### Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniske studier er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af adalimumab og andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Der er begrænset erfaring vedrørende sikkerhed i forbindelse med kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Amsparity, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring vedrørende sikkerhed hos patienter, som får artroplastik under behandling med adalimumab.

### Tyndtarmsobstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at adalimumab forværrer eller forårsager forsnævninger.

### Ældre

Hypigheden af alvorlige infektioner var højere hos adalimumab-behandlede patienter over 65 år (3,7 %) end hos patienter under 65 år (1,5 %). Nogle af disse tilfælde havde letalt udfald. Der bør udvises særlig opmærksomhed på risikoen for infektioner ved behandling af ældre patienter.

### Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.



## Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml-dosis, dvs. det er i det væsentlige "natrium-frit".

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Adalimumab er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid arthritis, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og psoriasisarthritis, der udelukkende blev behandlet med adalimumab, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved adalimumab i kombination med methotrexat end ved behandling med adalimumab alene. Administration af adalimumab uden methotrexat øgede antistofdannelsen og clearance og reducerede effekten af adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombination af Amsparity og anakinra anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombination af Amsparity og abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør overveje at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste Amsparity-behandling.

#### Graviditet

Prospektivt indsamlede data fra et stort antal (cirka 2.100) graviditeter med eksponering for adalimumab, som resulterede i levende fødte med kendt graviditetsudfald, inklusive mere end 1.500 eksponeringer i det første trimester, indikerer ingen stigning i hyppigheden af misdannelser hos nyfødte.

I et prospektivt kohorteregisterstudie blev der inkluderet 257 kvinder med reumatoid arthritis (RA) eller Crohns sygdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum det første trimester og 120 kvinder med RA eller CD, som ikke blev behandlet med adalimumab. Det primære endepunkt var prævalensen af fødsler med større misdannelser. Hyppigheden af graviditeter, som blev afsluttet med mindst ét levendefødt spædbarn med en større misdannelse, var 6/69 (8,7 %) hos de adalimumab-behandlede kvinder med RA og 5/74 (6,8 %) hos de ubehandlede kvinder med RA (ukorrigeret OR 1,31; 95 % CI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4 %) hos de ubehandlede kvinder med CD (ukorrigeret OR 1,14; 95 % CI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline-forskelle) var 1,10 (95 % CI 0,45-2,73) for RA og CD kombineret. Der var ingen klar forskel mellem adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinder i forhold til de sekundære endepunkter spontan abort, mindre misdannelser, for tidlig fødsel, fødselsvægt eller alvorlige eller opportunistiske infektioner, og der blev ikke rapporteret om dødfødsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

I et udviklingstoksicitetsstudie hos aber var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet findes ikke (se pkt. 5.3).

På grund af sin TNF $\alpha$ -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke de normale immunresponser hos nyfødte. Adalimumab bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Adalimumab kan passere placenta og findes i serum hos spædbørn født af kvinder behandlet med adalimumab under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektion.

Administration af levende vacciner (f.eks. BCG-vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab in utero, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

### Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det materielle serumniveau. Når immunglobulin G-proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn. Amsparity kan som konsekvens heraf anvendes under amning.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige prækliniske data vedrørende adalimumabs effekt på fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Adalimumab kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Vertigo og svækket syn kan forekomme efter administration af Amsparity (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Amsparity blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og ublindede studier i op til 60 måneder eller mere. Disse studier omfattede patienter med reumatoid artrit af kortere og længere sygdomsvarighed, juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisartrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier omfattede 6.089 patienter, der fik adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Andelen af patienter, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af de pivotale studier, udgjorde 5,9 % for patienter, der fik adalimumab, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er infektioner (såsom nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis), reaktioner på injektionsstedet (erytem, kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte.

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for adalimumab. TNF-antagonister, såsom adalimumab, påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektion og cancer. Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om letale og livstruende infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), HBV-reakivering og forskellige maligniteter (inklusive leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle-lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse omfatter sjældne rapporter om pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser samt rapporter om lupus, lupus-relaterede tilstande og Stevens-Johnsons syndrom.

### Pædiatrisk population

Generelt var bivirkningerne i hyppighed og type hos pædiatriske patienter tilsvarende dem, som blev set hos voksne patienter.

## Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaring fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring og er inddelt efter organklassesystem og hyppighed i tabel 7 nedenfor: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste hyppighed, der er set i forbindelse med de forskellige indikationer, er anført. En stjerne (\*) i systemorganklassekolonnen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

**Tabel 7. Bivirkninger**

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme*	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinuitis, faryngitis, nasofaryngitis og viral herpes-pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive coccidioidomykose, histoplasmose og mykobakterium avium complex-infektion), bakterieinfektioner, øjeninfektioner, diverticulitis <sup>1</sup>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basalcellekarcinom og pladeepitelkarcinom), benign neoplasme
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungeneoplasmer og thyroideaneoplasmer), melanom**
	Sjælden	Leukæmi <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom <sup>1</sup> , Merkelcellekarcinom (neuroendokrint hudkarcinom) <sup>1</sup> , Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose <sup>1</sup> , vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi <sup>1</sup>
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormal blod-natrium, hypokalcæmi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet*	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack <sup>1</sup> , tremor, neuropati
	Sjælden	Dissemineret sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticusneuritis, Guillain-Barrés syndrom) <sup>1</sup>
Øjne	Almindelig	Synstab, konjunktivitis, blepharitis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Døvhed, tinnitus
Hjerte*	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt <sup>1</sup> , arytm, hjerteinsufficiens
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Ikke almindelig	Aortaaneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebit
Luftveje, thorax og mediastinum*	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli <sup>1</sup> , interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumonitis, pleuraeffusion <sup>1</sup>

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
	Sjælden	Lungefibrose <sup>1</sup>
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal refluks sygdom, Sjögrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Perforering af tarmen <sup>1</sup>
Lever og galdeveje*	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og kolelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatitis reaktivering af hepatitis B <sup>1</sup> autoimmun hepatitis <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Leversvigt <sup>1</sup>
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1</sup> , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopecia <sup>1</sup> , pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , angioødem <sup>1</sup> , kutan vaskulitis <sup>1</sup> , lichenoid hudreaktion <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer <sup>1</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom <sup>1</sup>
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion

Systemorganklasser	Hypighed	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi <sup>1</sup>
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Koagulations- og blødningsforstyrrelser (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlaktatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse <sup>2</sup>
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

\* yderligere information findes andre steder i pkt. 4.3, 4.4 og 4.8

\*\* inklusive ublindede forlængelsesstudier

<sup>1</sup> inklusive spontane rapporter

<sup>2</sup> Den gennemsnitlige vægtændring fra baseline for adalimumab var 0,3 kg til 1,0 kg ved indikationerne hos voksne patienter sammenholdt med (minus) -0,4 kg til 0,4 kg for placebo over en behandlingsperiode på 4-6 måneder. Vægtforøgelse på 5-6 kg er også observeret i langsigtede forlængelsesstudier med gennemsnitlige eksponeringer på ca. 1-2 år uden kontrolgruppe, især hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Mekanismen bag denne virkning er uklar, men kan hænge sammen med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

### Hidrosadenitis suppurativa

Sikkerhedsprofilen for patienter med HS, som fik ugentlig behandling med adalimumab, var i overensstemmelse med adalimumabs kendte sikkerhedsprofil.

### Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som blev behandlet med adalimumab hver anden uge, var den samme som den kendte sikkerhedsprofil for adalimumab.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner på injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2 % af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner på injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

#### *Infektioner*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn var infektionshyppigheden 1,51 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,04 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og ublindede studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstrapulmonal tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose,

occidiodomykose, pneumocystis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulosestilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

### *Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme*

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 pædiatriske patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og uveitis blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller non-melanom-hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 6,8 (4,4-10,5) pr. 1.000 patientår blandt 5.291 adalimumab-behandlede patienter mod en hyppighed på 6,3 (3,4-11,8) pr. 1.000 patientår blandt 3.444 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for de kontrolbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af non-melanom-hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt adalimumab-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. I disse hudkræfttilfælde forekom pladeepitelkarcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 0,7 (0,2- 2,7) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne.

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede ublindede forlængelsesstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og non-melanom-hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patientår. Den fundne hyppighed af non-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår, og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

Der er ved post-marketing-erfaring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit, rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patientbehandlingsår. Den rapporterede hyppighed af non-melanom-hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patientbehandlingsår (se pkt. 4.4).

Post-marketing er der rapporteret om sjældne tilfælde af hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter i behandling med adalimumab (se pkt. 4.4).

### *Autoantistoffer*

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit-studie I-V. I disse studier havde 11,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og 8,1 % af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistof-titers ved baseline positive titers efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med adalimumab i alle reumatoid artrit- og psoriasisartrit-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom.

Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupusnefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galdeveje*

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid arthritis og psoriasisarthritis med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,6 % af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis i alderen fra 4 til 17 år og hos patienter med entesopati-relateret arthritis i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat. Der forekom ingen ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som var fra 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

I fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med pædiatrisk Crohns sygdom, der evaluerede effekten og sikkerheden af to vedligeholdelsesdosisregimer tilpasset legemsvægt (efter induktionsbehandling tilpasset legemsvægt) i op til 52 ugers behandling, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,6 % (5/192) af patienterne, hvoraf 4 havde fået samtidig behandling med immunsuppressiva ved baseline.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrol-behandlede patienter.

Der forekom ingen ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studier af adalimumab hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

I kontrollerede studier med adalimumab (startdosis på 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2, efterfulgt af 40 mg hver uge med start i uge 4) hos patienter med hidrosadenitis suppurativa med en kontrolperiode af 12 til 16 ugers varighed, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,3 % af patienterne i adalimumab-behandling og hos 0,6 % af patienterne i kontrol-behandling.

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitlig behandlingstid på 166,5 dage for voksne patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N = 93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N = 31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg højst 40 mg) hver uge (N = 32), efter induktionsdoserings tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 30), forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,1 % (1/93) af patienterne.

I kliniske studier på tværs af alle indikationer var patienter med forhøjet ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelsen forbigående og forsvandt ved fortsat behandling. Der har imidlertid også været post-marketing-rapporter om leversvigt samt mindre svære leverlidelser, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatitis, inklusive autoimmun hepatitis, hos patienter, som får adalimumab.



## Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

I studier hos voksne med Crohns sygdom blev der set en højere forekomst af maligne og alvorlige infektionsrelaterede bivirkninger ved kombination af adalimumab og azathioprin/6-mercaptopurin end med adalimumab alene.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg, hvilket er næsten 15 gange den anbefalede dosis.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, TNF- $\alpha$ -hæmmende midler. ATC-kode: L04AB04

Amsparity er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

### Farmakodynamisk virkning

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid arthritis observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter adalimumab-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med adalimumab.

Efter behandling med adalimumab blev der også observeret et hurtigt fald i CRP-niveau hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og hidrosadenitis suppurativa. Hos patienter med Crohns sygdom sås en reduktion i antallet af celler med ekspresion af inflammatoriske markører i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNF- $\alpha$ -ekspresion. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### *Reumatoid artrit hos voksne*

Adalimumab er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid artrit-studier. Adalimumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede studier. Nogle patienter blev behandlet i op til 120 måneder.

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, og hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

RA-studie III evaluerede 619 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, som havde haft et ikke-effektivt respons på methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg, eller som var intolerante over for 10 mg methotrexat hver uge. Der var tre grupper i dette studie. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab/MTX blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

RA-studie IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten behandlingsnaive for sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eller guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

RA-studie V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til svært aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette studie vurderede virkningen af adalimumab 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, adalimumab-monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskader ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50-respons i uge 52. RA-studie III og V havde et yderligere primært endepunkt i uge 52, som var forsinkelse af sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet.

### ACR-respons

Den procentdel af adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 8.

**Tabel 8. ACR-respons i placebokontrollerede studier (procentdel af patienter)**

Respons	RA-studie I <sup>***</sup>		RA-studie II <sup>***</sup>		RA-studie III <sup>***</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 måneder	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab givet hver anden uge

<sup>c</sup> MTX = methotrexat

\*\* p < 0,01, adalimumab *over for* placebo

I RA-studie I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysiske funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I RA-studie III blev disse forbedringer opretholdt igennem 52 uger.

I den ublindede forlængelse af RA-studie III bibeholdte de fleste af de patienter, som var ACR-responderter, respons, når de blev fulgt i op til 10 år. Ud af 207 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 5 år. Blandt disse havde 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) ACR 50-respons og 41 patienter (36 %) ACR 70-respons. Ud af 207 patienter fortsatte 81 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 64 patienter (79,0%) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1%) ACR 50-respons og 43 patienter (53,1%) ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med adalimumab plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I RA-studie I-IV opnåede adalimumab-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I RA-studie V med patienter med reumatoid arthritis på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med adalimumab og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi i uge 52, og responset blev opretholdt i 104 uger (se tabel 9).

**Tabel 9. ACR-respons i RA-studie V (procentdel af patienter)**

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

<sup>a</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>c</sup> p-p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

I den ublindede forlængelse af RA-studie V blev ACR-responsrater bibeholdt, når patienterne blev fulgt i op til 10 år. Ud af 542 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 154 patienter (90,6%) ACR 20-respons, 127 patienter (74,7%) ACR 50-respons og 102 patienter (60,0%) ACR 70-respons.

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi, og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ( $p < 0,001$ ) og adalimumab-monoterapi ( $p < 0,001$ ) til opnåelse af lav sygdomstilstand hos patienter med nyligt diagnosticeret moderat til svær reumatoid arthritis. Responset i de to monoterapi-arme var ens ( $p = 0,447$ ). Ud af 342 patienter, som startede i det åbne forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab-monoterapi eller adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid arthritis i gennemsnitligt cirka 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionsscore og score for ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en signifikant mindre radiografisk progression hos adalimumab/methotrexat-patienter end hos patienter, som alene fik methotrexat, efter 6 måneder og 12 måneder (se tabel 10).

I den ublindede forlængelse af RA-studie III opretholdtes reduktionen i progressionshastigheden af strukturel ødelæggelse i 8 og 10 år hos en delmængde af patienterne. 81 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse, defineret som ændring af mTSS fra baseline på 0,5 eller mindre. 79 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 10 år. Blandt disse viste 40 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse, defineret som ændring af mTSS fra baseline på 0,5 eller mindre.

**Tabel 10. Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i RA-studie III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % konfidensinterval <sup>b</sup> )	p-værdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -score	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

<sup>a</sup> methotrexat

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervaller for forskellene i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab.

<sup>c</sup> Baseret på ranganalyse

<sup>d</sup> Ledspalteforsnævring

I RA-studie V blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (se tabel 11).

**Tabel 11. Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i RA-studie V**

	MTX n = 257 (95 % konfidensinte rval)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidensinte rval)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % konfidensinterv	p-værdi <sup>a</sup>	P- værdi <sup>b</sup>	p- værdi <sup>c</sup>
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
Erosionsscor	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

<sup>a</sup> værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i modificeret Total Sharp Score  $\leq 0,5$ ) signifikant højere med adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med methotrexat-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 ublindede forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat-monoterapi, adalimumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra baseline ved år 10 i modificeret Total Sharp Score 10,8; 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

### Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra Short Form Health Survey (SF 36) for alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde

for 40 mg-dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre studier (RA-studie I, III, IV).

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med ublindt behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder), og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I RA-studie V var forbedringen i HAQ-funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ( $p < 0,001$ ) for adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter, som afsluttede det ublindede forlængelsesstudie, blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

### *Plaque-psoriasis hos voksne*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis ( $\geq 10$  % BSA-involvering og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling, i randomiserede, dobbeltblinde studier. 73 % af patienterne i psoriasis-studie I og II havde tidligere fået systemisk behandling eller lysbehandling. Adalimumabs sikkerhed og virkning er også blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt studie (psoriasis-studie III) med voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og samtidig psoriasis på hænder og/eller fødder, som var kandidater til systemisk behandling.

I psoriasis-studie I (REVEAL) blev 1.212 patienter evalueret i tre behandlingsperioder. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab i en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Efter 16 ugers behandling gik de patienter, der mindst havde opnået et PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75 % i forhold til baseline), over i periode B og fik ublindt 40 mg adalimumab hver anden uge. Patienter, der opretholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uge 33, og som oprindeligt var randomiseret til aktiv behandling i periode A, blev randomiseret igen i periode C til at få enten 40 mg adalimumab hver anden uge eller placebo i yderligere 19 uger. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige baseline-PASI-score 18,9, og baseline-PGA-score varierede fra "moderat" (53 % af de inkluderede patienter) til "svær" (41 %) og "meget svær" (6 %).

I psoriasis-studie II (CHAMPION) blev adalimumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med methotrexat og placebo hos 271 patienter. Patienterne fik placebo, en startdosis på 7,5 mg methotrexat og derefter dosisøgning op til uge 12 til en maksimumdosis på 25 mg eller en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) i 16 uger. Der er ingen tilgængelige data, som sammenligner behandling med adalimumab versus methotrexat i mere end 16 uger. Patienter, som fik methotrexat, og som opnåede et  $\geq$  PASI 50-respons ved uge 8 og/eller 12, fik ikke yderligere dosisøgning. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige baseline-PASI-score 19,7, og baseline-PGA-score varierede fra "let" ( $< 1$  %) til "moderat" (48 %), "svær" (46 %) og "meget svær" (6 %).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3-psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et ublindt forlængelsesstudie, hvor adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

I psoriasis-studie I og II var det primære endepunkt den andel af patienterne, som opnåede et PASI 75-respons i forhold til baseline ved uge 16 (se tabel 12 og 13).

**Tabel 12. Ps-studie I (REVEAL) - Effektræsultater ved uge 16**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 814 n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Clear/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for centervariation

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

**Tabel 13. Ps-studie II (CHAMPION) - Effektræsultater ved uge 16**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Clear/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat

I psoriasis-studie I oplevede 28 % af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, "tab af tilstrækkeligt respons" (PASI-score efter uge 33 og ved eller før uge 52, som resulterede i et < PASI 50-respons i forhold til baseline med en stigning på minimum 6 point i PASI-score i forhold til uge 33), sammenlignet med 5 % af de patienter, som fortsatte på adalimumab (p < 0,001). 38 % (25/66) og 55 % (36/66) af de patienter, som mistede tilstrækkeligt respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det ublindede forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

I alt 233 PASI 75-responderter ved uge 16 og 33 fik kontinuerlig adalimumab-behandling i 52 uger i psoriasis-studie I og fortsatte med adalimumab i det ublindede forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA "clear"/"minimal"-responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % efter yderligere 108 ugers ublindt behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende effekt, eller hvor dosis blev trappet op, var PASI 75- og PGA "clear"/"minimal"-responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers ublindt behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et ublindt forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasissymptomer tilbage over tid med en gennemsnitstid til tilbagefald (fald til PGA "moderat" eller derunder) på omkring 5 måneder. Ingen af disse patienter oplevede rebound-effekt i den behandlingsfri periode. I alt 76,5 % (218/285) af de patienter, som fik genbehandling, havde et PGA-respons på "clear" eller "minimal" efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var sikkerhedsprofilen sammenlignelig med sikkerhedsprofilen før behandlingsafbrydelse.

Der blev vist signifikante forbedringer i DLQI (Dermatology Life Quality Index) i forhold til baseline ved uge 16 sammenlignet med placebo (studie I og II) og MTX (studie II). I studie I var der også signifikante forbedringer i den fysiske og mentale komponent i den sammensatte SF-36-score sammenlignet med placebo.

I et ublindet forlængelsesstudie med patienter, hvis dosis blev trappet op fra 40 mg hver anden uge til 40 mg ugentlig på grund af PASI-respons under 50 %, opnåede 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) af patienterne PASI 75-respons ved henholdsvis uge 12 og 24.

Psoriasis-studie III (REACH) sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 72 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af de patienter, som fik adalimumab, opnået PGA ”clear” eller ”almost clear” for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % versus 4,3 % [P = 0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af ublindt adalimumabbehandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabel 14). Adalimumab viste en fordel hos patienter med neglepsoriasis med forskelligt omfang af hudinvolvering (BSA ≥ 10 % (60 % af patienterne) og BSA < 10 % og ≥ 5 % (40 % af patienterne)).

**Tabel 14. Ps-studie IV - Effektræsultater ved 16, 26 og 52 uger**

Endepunkter	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		Uge 52 Ublindet
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F ”clear”/”minimal” og ≥ 2-graders forbedring (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentvis ændring i Total Fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

I DLQI viste patienter behandlet med adalimumab statistisk signifikant forbedring ved uge 26 sammenlignet med placebo.

#### *Hidrosadenitis suppurativa hos voksne*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et ublindt forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS), som var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod eller et utilstrækkeligt respons på mindst 3 måneders forsøg med systemisk antibiotikabehandling. Patienterne i HS-I- og HS-II-studierne havde sygdommen i Hurley-stadie II eller III med mindst 3 abscesser eller inflammatoriske noduli.

I HS-I-studiet (PIONEER I) blev 307 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller



placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt adalimumab 40 mg hver uge i periode B.

I HS-II-studiet (PIONEER II) blev 326 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. 19,3 % af patienterne fortsatte med oral baseline-antibiotikabehandling under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt placebo i periode B.

Patienter, som deltog i HS-studie I og II, var kvalificerede til inklusion i et ublindet forlængelsesstudie, hvor adalimumab 40 mg blev givet hver uge. Den gennemsnitlige eksponering hos alle adalimumab-patienter var 762 dage. Gennem alle 3 studier brugte patienterne topikal antiseptisk vask dagligt.

### Klinisk respons

Reduktion af inflammatoriske læsioner og forebyggelse af forværring af abscesser og suppurerende fistler blev evalueret ved hjælp af "Hidradenitis Suppurativa Clinical Response" (HiSCR; mindst 50 % reduktion i det totale antal abscesser og inflammatoriske noduli og uden stigning i antallet af abscesser og suppurerende fistler i forhold til baseline). Reduktion i HS-relateret hudsmerte blev evalueret ved hjælp af en numerisk vurderingsskala hos patienter, som gik ind i studiet med start-basescore på 3 eller højere på en skala med 11 trin.

En signifikant større andel af patienterne, som fik behandling med adalimumab sammenlignet med placebo, opnåede HiSCR ved uge 12. En signifikant større andel af patienterne i HS-II-studiet oplevede et klinisk relevant fald i HS-relateret hudsmerte (se tabel 15) ved uge 12. Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

**Tabel 15. Effektræsultater ved uge 12, HS-Studie I og II**

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentlig
Hidrosadenitis suppurativa Klinisk respons (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % reduktion af hudsmerte <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Blandt alle randomiserede patienter.

<sup>b</sup> Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte  $\geq 3$  ved baseline, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig.

Behandling med adalimumab 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Cirka dobbelt så stor en andel af patienter i placebogruppen i forhold til adalimumab-gruppen oplevede forværring af abscesser (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %) i de første 12 uger af HS-studie I og II.

Sammenlignet med placebo blev der ved uge 12 påvist større forbedringer i forhold til baseline i hudspecifik sundhedsrelateret livskvalitet målt ved "Dermatology Life Quality Index" (DLQI; HS-studie I og II), global patienttilfredshed med lægemiddelbehandlingen målt ved "Treatment Satisfaction

Questionnaire – medication” (TSQM; HS-studie I og II) og fysisk helbred målt ved ”physical component summary score” af SF-36 (HS-studie I).

Hos patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte med ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (se tabel 16).

**Tabel 16. Andel af patienter<sup>a</sup>, der opnåede HiSCR<sup>b</sup> i uge 24 og 36 efter behandlingsomfordelingen fra ugentlig adalimumab i uge 12**

	<b>Placebo (behandlingen afbrydes) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg ugentlig N = 70</b>
Uge 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Uge 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.

<sup>b</sup> Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondenter.

Blandt patienter, der som minimum var delvise respondenter ved uge 12, og som fik fortsat ugentlig adalimumab-behandling, var HiSCR-raten 68,3 % ved uge 48 og 65,1 % ved uge 96. Længere tids behandling med adalimumab 40 mg ugentlig i 96 uger viste ingen nye sikkerhedsfund.

Blandt patienter, som fik afbrudt behandlingen med adalimumab ved uge 12 i HS-studie I og II, var HiSCR-raten 12 uger efter genoptagelse af behandling med adalimumab 40 mg ugentlig tilbage på samme niveau som før behandlingsafbrydelsen (56,0 %).

#### *Crohns sygdom hos voksne*

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tilladte, og 80 % af patienterne fortsatte med at få mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI  $< 150$ ) blev undersøgt i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til én af fire behandlingsgrupper: placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede, eller som var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-respondenter blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Opretholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter ublindt 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge eller placebo gennem hele studieforløbet på 56 uger. Patienter med klinisk respons (nedgang i CDAI  $\geq 70$ ) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 17 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

**Tabel 17. Induktion af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)**

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

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af andelen for adalimumab vs. placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Der sås sammenlignelige remissionsrater ved uge 8 for induktionsregimerne på 160/80 mg og 80/40 mg, men bivirkninger var hyppigere i gruppen med 160/80 mg.

I CD-studie III havde 58 % (499/854) af patienterne klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48 % tidligere været eksponeret for andre TNF-antagonister. Rater for opretholdelse af remission og respons er vist i tabel 18. Raterne for klinisk remission forblev forholdsvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksponering.

I uge 56 var sygdomsrelaterede indlæggelser og operationer reduceret statistisk signifikant med adalimumab sammenlignet med placebo.

**Tabel 18. Opretholdelse af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)**

	Placebo	40 mg adalimumab hver anden uge	40 mg adalimumab hver uge
<b>Uge 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienter i steroid-fri remission i $\geq$ 90 dage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Uge 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienter i steroid-fri remission i $\geq$ 90 dage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 for parvise sammenligninger af andelen for adalimumab vs. placebo

\*\* p < 0,02 for parvise sammenligninger af andelen for adalimumab vs. placebo

<sup>a</sup> Af de patienter, der fik kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i adalimumab-vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienterne i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling efter uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondenter (se pkt. 4.2).

117/276 patienter fra CD-studie I og 272/777 patienter fra CD-studie II og III blev fulgt gennem mindst 3 års ublandet adalimumab-behandling. Henholdsvis 88 og 189 patienter fortsatte med at være i klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdsvis 102 og 233 patienter.

### Livskvalitet

I CD-studie I og CD-studie II blev der i uge 4 opnået statistisk signifikante forbedringer i totalscoren på det sygdomsspecifikke spørgeskema vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ) hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede grupper sammenlignet med placebogruppen.

### *Uveitis hos voksne*

Adalimumabs sikkerhed og effekt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og diffus uveitis, eksklusive patienter med isoleret anterior uveitis. Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var tilladte.

Studie UV I undersøgte 217 patienter med aktiv uveitis på trods af behandling med kortikosteroid (oral prednison i doser fra 10 til 60 mg/dag). Ved studiestart fik alle patienter standarddosis af prednison på 60 mg/dag i 2 uger efterfulgt af en obligatorisk nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid ved uge 15.

Studie UV II undersøgte 226 patienter med inaktiv uveitis, hvor kronisk kortikosteroidbehandling (oral prednison 10 til 35 mg/dag) ved baseline var nødvendig for at kontrollere sygdommen. Efterfølgende fulgte patienterne en obligatorisk nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid i uge 19.

Det primære effektmål i begge studier var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som et multipelt sammensat endepunkt bestående af inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC-cellegrad), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

Patienter, som gennemførte studierne UV I og UV II, var egnede til inklusion i et ukontrolleret langtidsforlængelsestudie med en oprindeligt planlagt varighed på 78 uger. Patienterne fik lov til at fortsætte med forsøgsmedicinen også efter uge 78, indtil de kunne få adgang til adalimumab.

### Klinisk respons

Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab versus patienter, som fik placebo (se tabel 19). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt versus placebo (se figur 1).

**Tabel 19. Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II**

Analyse Behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Gennemsnitlig tid til behandlingssvigt (måneder)	HR <sup>a</sup>	CI 95 % for HR <sup>a</sup>	P-værdi <sup>b</sup>
<b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i Studie UV I</b>						
Primær analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
<b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i Studie UV II</b>						
Primær analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39- 0,84	0,004

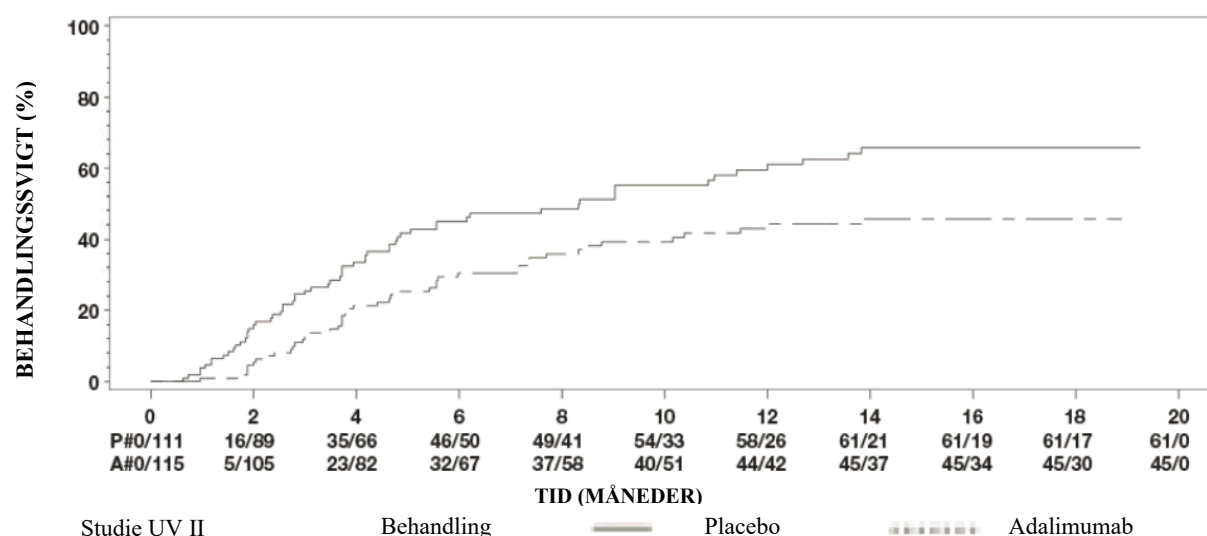
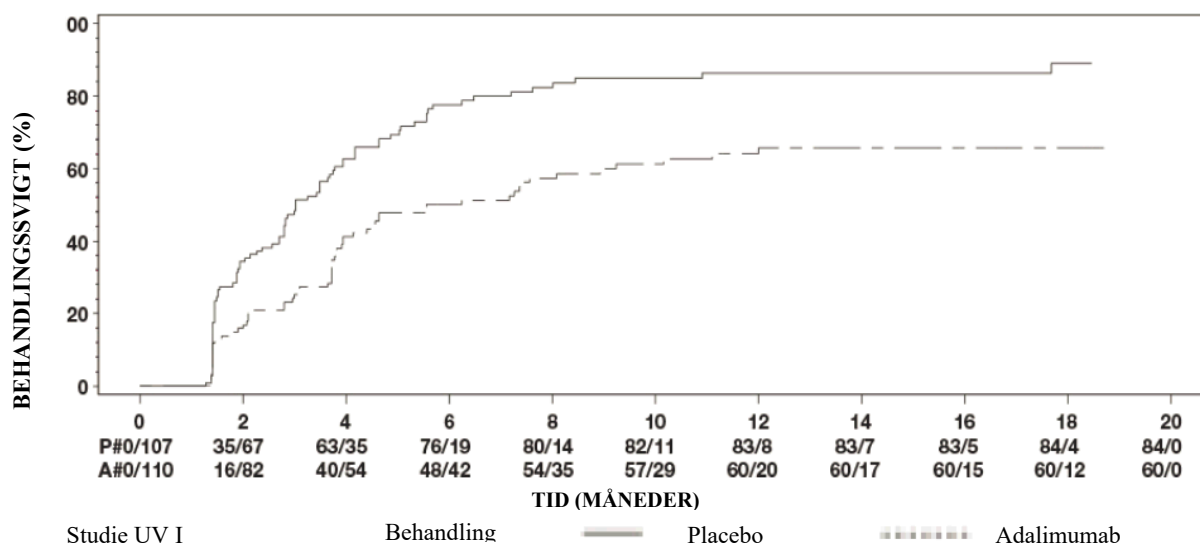
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (studie UV I) eller i eller efter uge 2 (studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censureret på tidspunktet for frafald.

<sup>a</sup> HR af adalimumab vs. placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

<sup>b</sup> 2-sidet *p*-værdi fra log rank-test.

<sup>c</sup> NE = ikke estimerbar. Færre end halvdelen af risikopatienterne havde en hændelse.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurver, der opsummerer tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller uge 2 (Studie UV II)**



Note: P# = Placebo (antal hændelser/antal med risiko); A# = Adalimumab (antal hændelser/antal med risiko).

I studie UV I blev en statistisk signifikant forskel til fordel for adalimumab versus placebo observeret for alle komponenter for behandlingssvigt. I studie UV II blev en statistisk signifikant forskel kun set for synsstyrke-komponenten, men de andre komponenter var numerisk til fordel for adalimumab.

Af de 424 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studie UV I og UV II, blev 60 patienter anset for ikke egnede (f.eks. på grund af afvigelser eller på grund af komplikationer sekundært til diabetisk retinopati, på grund af operation for grå stær eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære effektanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 evaluerbare patienter (74 %) 78 uger med ublindt adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3 %) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC-cellegrad  $\leq 0,5+$ , VH-grad  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pr. dag, og 178 (66,2 %) var både steroidfri og

inaktive. BCVA blev enten forbedret eller opretholdt (forringelse < 5 bogstaver) i 88,6 % af øjnene i uge 78. Data ud over uge 78 var generelt i overensstemmelse med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Generelt gælder det, at blandt de patienter, der afbrød studiet, blev 18 % afbrudt på grund af bivirkninger og 8 % på grund af utilstrækkeligt respons på adalimumab-behandling.

### Livskvalitet

I begge kliniske studier blev patient-rapporterede oplysninger om synsrelateret funktion målt ved anvendelse af NEI VFQ-25. Adalimumab havde numerisk en fordel ved de fleste af underscorerne med statistisk signifikante gennemsnitlige forskelle i generelt syn, okulær smerte, nærsyn, mental sundhed og totalscore i studie UV I og for generelt syn og mental sundhed i studie UV II. For synsrelaterede effekter havde adalimumab ikke numerisk en fordel ved farvesyn i studie UV I og ved farvesyn, perifert syn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenicitet

Der kan udvikles adalimumab-antistoffer under behandling med adalimumab. Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

### Pædiatrisk population

#### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

#### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to studier (pJIA I og II) hos børn med aktiv polyartikulær eller polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde en række forskellige JIA-typer (hyppigst reumatoid-faktor-negativ eller -positiv polyartrit og udvidet oligoartrit).

#### pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser af non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs) og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag). I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m<sup>2</sup> op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i tabel 20.

**Tabel 20. Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase**

Aldersgruppe	Antal patienter ved <i>baseline</i> n (%)	Minimums-, median- og maksimumsdosis
4-7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8-12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13-17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i yderligere 32 uger eller indtil opblussen af sygdommen. Kriterier for opblussen af

sygdommen var defineret som en forværring på  $\geq 30\%$  i forhold til *baseline* af  $\geq 3$  ud af 6 pædiatriske ACR-hovedkriterier,  $\geq 2$  aktive led og en forbedring på  $> 30\%$  i højst 1 af de 6 kriterier. Efter 32 uger eller ved opblussen af sygdommen var patienterne egnede til inklusion i den åbne forlængelsesfase.

**Tabel 21. Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet**

Stratum	MTX		Uden MTX	
<b>Fase</b>				
Åben indkøringsfase 16 uger				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Resultater af effekt				
Dobbeltblindet 32 uger	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Opblussen af sygdom ved slutningen af de 32 uger <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mediantid til opblussen af sygdom	> 32 uger	20 uger	> 32 uger	14 uger

<sup>a</sup> Pædiatriske ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Blandt de patienter, som responderede ved uge 16 (n = 144), blev pædiatriske ACR 30/50/70/90-responser opretholdt i op til seks år i den åbne forlængelsesfase hos dem, der fik adalimumab gennem hele studiet. I alt blev 19 forsøgspersoner, heraf 11 fra *baseline*-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra *baseline*-aldersgruppen 13 til 17 år, behandlet i 6 år eller mere.

Det samlede respons var generelt bedre, og færre patienter udviklede antistoffer, når de blev behandlet med kombinationen adalimumab og MTX sammenlignet med adalimumab alene. I betragtning af disse resultater anbefales adalimumab til anvendelse i kombination med MTX og til anvendelse som monoterapi til patienter, som ikke egner sig til behandling med MTX (se pkt. 4.2).

## pJIA II

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label multicenterstudie med 32 børn (2 - < 4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til svært aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som en enkelt dosis via subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

Ved uge 12 og uge 24 var pædiatrisk ACR 30-respons henholdsvis 93,5 % og 90,0 % ved anvendelse af observerede data. Andelen af patienter med pædiatrisk ACR 50/70/90 ved uge 12 og uge 24 var henholdsvis 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Blandt de børn, som responderede (pædiatrisk ACR 30) ved uge 24 (n = 27 ud af 30 patienter), blev pædiatrisk ACR 30-respons opretholdt i op til 60 uger i åben-label-fasen hos de patienter, som fik adalimumab gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

### Entesopati-relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati-relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (BSA) op til

maksimalt 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 192 uger. Det primære endepunkt var den procentvise ændring i antallet af led med aktiv artrit (hævelse, som ikke skyldes deformitet, eller led med tab af bevægelse plus smerte og/eller ømhed) fra *baseline* til uge 12, som blev opnået med et median fald på -62,6 % (median procentvis ændring -88,9 %) hos patienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med et fald på -11,6 % (median procentvis ændring -50,0 %) hos patienter i placebo-gruppen. Forbedring i antallet af led med aktiv artrit blev opretholdt i den åbne del i 156 uger for 26 ud af 31 (84 %) patienter i adalimumab-gruppen, som forblev i studiet. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesitis, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR 50-respons og pædiatrisk ACR 70-respons.

### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*Physician's Global Assessment*)  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA (*body surface area*)-involvering eller  $> 10$  % BSA-involvering med meget tykke læsioner eller PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  eller  $\geq 10$  med klinisk relevante manifestationer i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Patienterne fik adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge (op til 40 mg), 0,4 mg/kg hver anden uge (op til 20 mg) eller methotrexat 0,1-0,4 mg/kg ugentlig (op til 25 mg). Ved uge 16 havde flere af patienterne, som var randomiseret til adalimumab 0,8 mg/kg, positivt effektrespons (f.eks. PASI 75) end dem, der var randomiseret til 0,4 mg/kg hver anden uge eller methotrexat.

**Tabel 22. Virkningsresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Clear/minimal <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = methotrexat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Patienter, som opnåede PASI 75 og PGA *clear* eller *minimal*, blev taget ud af behandling i op til 36 uger og monitoreret for tab af sygdomskontrol (dvs. forværring af PGA med mindst 2 enheder). Patienterne blev herefter genbehandlet med adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge i yderligere 16 uger, og responsraterne, som blev observeret under genbehandlingen, var sammenlignelige med responsraterne i den tidligere dobbeltblinde periode: PASI 75-respons på 78,9 % (15 ud af 19 forsøgspersoner) og PGA *clear* eller *minimal* på 52,6 % (10 ud af 19 forsøgspersoner).

PASI 75- og PGA *clear* eller *minimal* respons blev vedligeholdt i op til yderligere 52 uger uden nye sikkerhedsfund i den åbne del af studiet.

### *Hidrosadenitis suppurativa hos unge*

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på den demonstrerede virkning og eksponerings-respons-forholdet hos voksne HS-patienter og sandsynligheden for, at sygdomsforløb, patofysiologi og lægemidlets virkning i det væsentligste svarer til voksnes ved samme eksponeringsniveau. Sikkerheden af den anbefalede adalimumab-dosis i den unge HS-population er baseret på adalimumabs sikkerhedsprofil på tværs af indikationer hos både voksne og pædiatriske patienter ved samme eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).



## Crohns sygdom hos børn

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling med doser afhængige af legemsvægt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) er undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, klinisk studie med 192 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 (inklusive) år med moderat til svær Crohns sygdom (CD), defineret som *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)-score > 30. Patienterne skulle have haft svigt af konventionel CD-behandling (inklusive et kortikosterkoid og/eller et immunmodulerende lægemiddel). Patienterne kunne også tidligere have mistet respons eller have været intolerante over for infliximab.

Alle patienter fik åben induktionsbehandling med doser baseret på deres *baseline*-legemsvægt: henholdsvis 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2 til patienter ≥ 40 kg og 80 mg henholdsvis 40 mg til patienter < 40 kg.

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lavdosis- eller standarddosis-vedligeholdelsesregimet, som vist i tabel 23.

**Tabel 23. Vedligeholdelsesregime**

Patientvægt	Lavdosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg hver anden uge	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	20 mg hver anden uge	40 mg hver anden uge

### Virkningsresultater

Studiets primære effektmål var klinisk remission ved uge 26, defineret som PCDAI-score ≤ 10.

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra *baseline*) er vist i tabel 24. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 25.

**Tabel 24. Pædiatrisk CD-studie – PCDAI klinisk remission og respons**

	Standarddosis 40/20 mg hver anden uge N = 93	Lavdosis 20/10 mg hver anden uge N = 95	P-værdi*
<b>Uge 26</b>			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Uge 52</b>			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-værdi for sammenligning af standarddosis *versus* lavdosis.

**Tabel 25. Pædiatrisk CD-studie – seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler**

	Standarddosis 40/20 mg hver anden uge	Lavdosis 20/10 mg hver anden uge	P-værdi <sup>1</sup>
<b>Seponering af kortikosteroider</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Seponering af immunmodulerende</b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	

<b>midler<sup>2</sup></b>			
Uge 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Remission af fistler<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Uge 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uge 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-værdi for sammenligning af standarddosis *versus* lavdosis.

<sup>2</sup> immunmodulerende lægemidler kunne kun seponeres ved eller efter uge 26 efter investigators skøn, hvis patienten opfyldte det kliniske responskriterium.

<sup>3</sup> defineret som lukning af alle fistler, som var åbne ved *baseline*, ved mindst 2 på hinanden følgende besøg efter *baseline*-besøget.

Statistisk signifikant øgning (forbedring) fra *baseline* til uge 26 og 52 i Body Mass Index og højdevækst blev set i begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikante forbedringer fra *baseline* i livskvalitetsparametre (inklusive IMPACT III) blev også set i begge behandlingsgrupper.

Ethundrede patienter (n = 100) fra det pædiatriske Crohn-studie fortsatte i langtidsbehandling i et åbent forlængelsesstudie. Efter 5 års adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) af de 50 patienter, som stadig var i studiet, fortsat i klinisk remission, og 92,0 % (46/50) af patienterne havde fortsat klinisk respons i henhold til PCDAI.

#### *Pædiatrisk colitis ulcerosa*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie hos 93 pædiatriske patienter fra 5 til 17 år med moderat til svær colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på 2 til 3 point, bekræftet ved centralt aflæst endoskopi), som havde utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for konventionel behandling. Hos cirka 16 % af patienterne i studiet var tidligere behandling med anti-TNF mislykkedes. Patienter, der fik kortikosteroider ved indskrivningen, fik lov til at nedtrappe deres kortikosteroidbehandling efter uge 4.

I studiets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at få dobbeltblindet behandling med adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, der havde klinisk respons ifølge Partiel Mayo-score (PMS, defineret som et fald i PMS  $\geq 2$  points og  $\geq 30$  % fra *baseline*), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at få placebo, men de blev ikke inkluderet i den bekræftende virkningsanalyse.

Opblussen af sygdom blev defineret som en stigning i PMS på mindst 3 points (for patienter med PMS på 0 til 2 ved uge 8), mindst 2 points (for patienter med PMS på 3 til 4 ved uge 8) eller mindst 1 point (for patienter med PMS på 5 til 6 ved uge 8).

Patienter, der opfyldte kriterierne for opblussen af sygdom ved eller efter uge 12, blev randomiseret til at få en ny induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) eller en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) og fortsatte med at få deres respektive vedligeholdelsesdosisregime derefter.

## Virkningsresultater

Studiets to primære endepunkter var klinisk remission ifølge PMS (defineret som PMS  $\leq 2$  og ingen individuel subscore  $> 1$ ) ved uge 8 og klinisk remission ifølge FMS (fuld Mayo-score) (defineret som en Mayo-score  $\leq 2$  og ingen individuel subscore  $> 1$ ) ved uge 52 hos patienter, der opnåede klinisk respons ifølge PMS ved uge 8.

Kliniske remissionsrater ifølge PMS i uge 8 for patienter i hver af de dobbeltblindede adalimumab-induktionsgrupper er vist i tabel 26.

**Tabel 26. Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N = 47</b>
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6

Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet

Ved uge 52 blev klinisk remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8, klinisk respons ifølge FMS (defineret som et fald i Mayo-score  $\geq 3$  points og  $\geq 30$  % fra *baseline*) hos patienter med respons ved uge 8, slimhindeheling (defineret som Mayo-endoskopi-subscore  $\leq 1$ ) hos patienter med respons ved uge 8, klinisk remission ifølge FMS hos patienter med remission ved uge 8 og andelen af patienter med kortikosteroidfri remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8 vurderet hos patienter, der fik adalimumab i den dobbeltblindede dosis på maksimalt 40 mg hver anden uge (0,6 mg/kg) og vedligeholdelsesdosen på maksimalt 40 mg hver uge (0,6 mg/kg), (tabel 27).

**Tabel 27. Virkningsresultater ved 52 uger**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maksimalt 40 mg hver uge N = 31</b>
Klinisk remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos patienter med PMS-respons ved uge 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slimhindeheling hos patienter med PMS-respons ved uge 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos patienter med PMS-remission ved uge 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge

<sup>c</sup> Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved *baseline*

Note: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non-respondere for uge 52-endepunkter

Yderligere eksplorative virkningsendepunkter omfattede klinisk respons ifølge Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (defineret som et fald i PUCAI  $\geq$  20 points fra *baseline*) og klinisk remission ifølge PUCAI (defineret som PUCAI < 10) ved uge 8 og uge 52 (tabel 28).

**Tabel 28. Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI**

	Uge 8	
	Adalimumab <sup>a</sup> Maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30	Adalimumab <sup>b,c</sup> Maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N = 47
Klinisk remission ifølge PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uge 52	
	Adalimumab <sup>d</sup> Maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	Adalimumab <sup>e</sup> Maksimalt 40 mg hver uge N = 31
Klinisk remission ifølge PUCAI hos patienter med PMS-respons ved uge 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI hos patienter med PMS-respons ved uge 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge

Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6

Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne

Note 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non-respondere for uge 52-endepunkter

Af de adalimumab-behandlede patienter, der fik ny induktionsbehandling i løbet af vedligeholdelsesperioden, opnåede 2/6 (33 %) klinisk respons ifølge FMS ved uge 52.

#### Livskvalitet

Der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer fra *baseline* i scorer for IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for pårørende for de grupper, der blev behandlet med adalimumab.

Der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i højdevækst for de grupper, der blev behandlet med adalimumab, og der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i kropsmasseindeks (BMI) for patienter på den høje vedligeholdelsesdosis på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uge.

#### Pædiatrisk uveitis

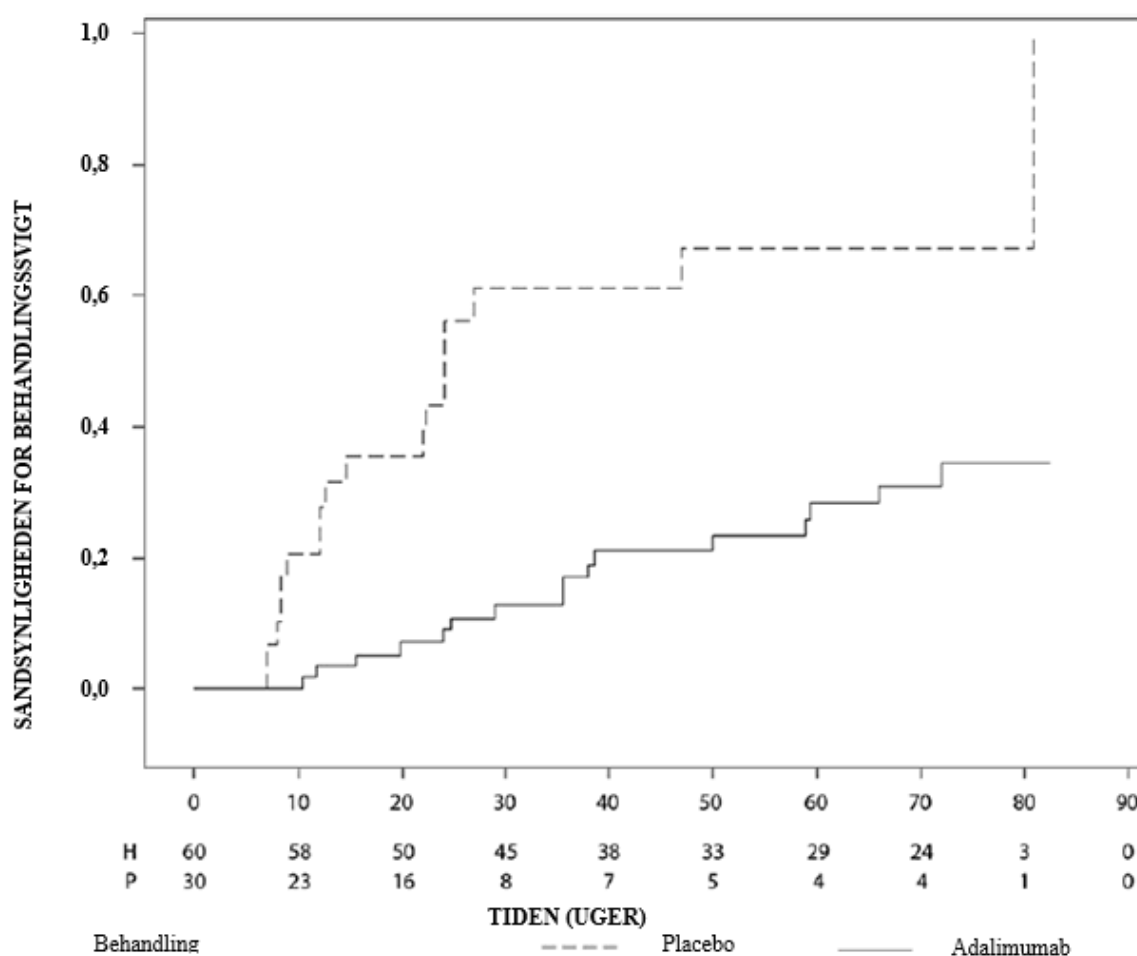
Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære over for mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis > 30 kg) hver anden uge i kombination med deres *baseline*-dosis af methotrexat.

Det primære endepunkt var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som en forværring eller vedvarende ikke-forbedret øjeninflammation eller delvist forbedret øjeninflammation med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, ikke-tilladt anvendelse af samtidig medicinering og afbrydelse af behandling i en udvidet tidsperiode.

### Klinisk respons

Adalimumab forsinkede tiden til behandlingssvigt signifikant sammenlignet med placebo (se figur 2,  $P < 0,0001$  fra log rank-test). Mediantiden til behandlingssvigt var 24,1 uge for patienter behandlet med placebo, mens mediantiden til behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab ikke var målbar, da mindre end halvdelen af disse patienter oplevede behandlingssvigt. Adalimumab nedsatte signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 % sammenlignet med placebo, som vist med *hazard ratio*'en ( $HR = 0,25$  [95 % CI: 0,12; 0,49]).

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver, der opsummerer tid til behandlingssvigt i det pædiatriske uveitis studie**



Note: P = Placebo (antal med risiko); H = Adalimumab (antal med risiko).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Efter administration af  $24 \text{ mg/m}^2$  (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state (værdier målt fra uge 20 til 48)  $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$  (102 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og  $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$  (47,7 % CV) med samtidig methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær JIA, som var 2 til < 4 år eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg, som blev doseret med adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup>, var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalt 40 mg) subkutan hver anden uge til patienter med entesopati-relateret artrit i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state (målt i uge 24) 8,8 ± 6,6 µg/ml for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

Efter subkutan administration af 0,8 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab ved steady state 7,4 ± 5,8 µg/ml (± SD) (79 % CV).

Adalimumab-eksponering hos unge HS-patienter blev estimeret ved anvendelse af populationsfarmakokinetisk modellering og simulering, baseret på farmakokinetik på tværs af indikationerne hos andre pædiatriske patienter (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var den ublindede adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standarddosis (40/20 mg hver anden uge) eller lavdosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dalkoncentrationer i serum (±SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var 15,7 ± 6,6 µg/ml for patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6 ± 6,1 µg/ml for patienter < 40 kg (80/40 mg).

Hos patienter, som blev ved med at få deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige (±SD) adalimumab-dalkoncentration 9,5 ± 5,6 µg/ml for standarddosis-gruppen og 3,5 ± 2,2 µg/ml for lavdosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dalkoncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige (±SD) serumkoncentration af adalimumab 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg ugentlig) og 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Efter subkutan administration af en legemsvægtbaseret dosering på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved *steady state* 5,01 ± 3,28 µg/ml ved uge 52. For patienter, der fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge, var den gennemsnitlige dalkoncentration (±SD) af adalimumab i serum ved *steady state* 15,7 ± 5,60 µg/ml ved uge 52.

Adalimumab-eksponering hos pædiatriske uveitis-patienter blev estimeret ved anvendelse af populationsfarmakokinetisk modellering og simulering, baseret på farmakokinetik på tværs af indikationerne hos andre pædiatriske patienter (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Der foreligger ingen kliniske eksponeringsdata for brugen af en støddosis hos børn < 6 år. De estimerede eksponeringer indikerer, at en støddosis i fravær af methotrexat kan føre til en initial stigning i systemisk eksponering.

#### Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

Der er fundet en eksponering-respons-sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50-respons på basis af data fra kliniske studier med patienter med JIA (pJIA og ERA). Den plasmakoncentration af adalimumab, som tilsyneladende giver 50 % maksimal sandsynlighed for PedACR 50-respons (EC50), var 3 µg/ml (95 % CI: 1-6 µg/ml).

Der er fundet eksponering-respons-sammenhæng hos pædiatriske patienter med svær kronisk plaque-psoriasis mellem adalimumab-koncentration og virkning for henholdsvis PASI 75 og PGA "clear" eller "minimal". PASI 75 og PGA "clear" eller "minimal" steg med stigende adalimumab-koncentration, begge med sammenlignelig tilsyneladende EC50 på omkring 4,5 µg/ml (henholdsvis 95 % CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

### Voksne

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisproportionale. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V<sub>ss</sub>) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter var 31-96 % af serumkoncentrationen.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var de gennemsnitlige dalkoncentrationer ved steady state henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Dalkoncentrationen af adalimumab i serum ved steady state blev forøget omtrent proportionalt med dosis ved subkutan dosering af doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge.

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige steady state-dalkoncentration af adalimumab 5 µg/ml ved monoterapibehandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa blev der med en dosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2 opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 7 til 8 µg/ml ved uge 2 og uge 4. Den gennemsnitlige dalkoncentration ved steady state fra uge 12 til og med uge 36 var ca. 8 til 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg hver uge.

Hos patienter med Crohns sygdom blev der med en støddosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab i uge 2 opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 5,5 µg/ml i induktionsperioden. Ved en støddosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev der opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 12 µg/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dalniveauer på omtrent 7 µg/ml ved steady state blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos voksne patienter med uveitis resulterede en støddosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab hver anden uge fra uge 1 i en gennemsnitskoncentration på ca. 8-10 µg/ml ved steady state.

Populationsfarmakokinetisk og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering viser sammenlignelig adalimumab-eksponering og virkning hos patienter behandlet med 80 mg hver anden uge, når der sammenlignes med 40 mg hver uge (herunder voksne patienter med RA, HS, UC, CD eller psoriasis, unge patienter med HS og pædiatriske patienter  $\geq$  40 kg med CD og UC).

### Elimination

Populationsfarmakokinetiske analyser med data fra flere end 1.300 RA-patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab. Serumniveauet af frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer.

## Nedsat lever- og nyrefunktion

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter enkelte doser, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitets-/perinatalt udviklingsstudie hos cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Hverken karcinogenicitetsstudier eller standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og til udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrochloridmonohydrat  
Saccharose  
Edetatdinatriumdihydrat  
L-methionin  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – -8°C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Et enkelt Amsparity-hætteglas kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 30 °C i en periode på op til 30 dage. Hætteglasset skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis det ikke anvendes inden for 30-dages perioden.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i engangshætteglas (type 1-glas) med gummiprop, krympehætte og letaftagelig forsegling.

1 pakning med 2 æsker. Hver æske indeholder:  
1 hætteglas (0,8 ml steril opløsning), 1 tom steril injektionssprøjte, 1 kanyle, 1 hætteglasadapter og 2 alkoholservietter.



## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

13. februar 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt 0,8 ml enkeltdosis-injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt 0,8 ml enkeltdosis-pen indeholder 40 mg adalimumab.

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning. (injektion)

Klar, farveløs til meget lysebrun opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Amsparity i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til svær, aktiv reumatoid artrit hos voksne patienter, hvor responset på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkelig.
- behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

Amsparity kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig.

Adalimumab har vist sig at hæmme udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og at forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

## Juvenil idiopatisk artrit

### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit*

Amsparity er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på en eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Amsparity kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig (for virkning ved monoterapi, se pkt. 5.1). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

### *Entesopati-relateret artrit*

Amsparity er indiceret til behandling af aktiv entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som er intolerante over for konventionel behandling (se pkt. 5.1).

## Aksial spondyloarthritis

### *Ankyloserende spondylitis (AS)*

Amsparity er indiceret til behandling af voksne med svær aktiv ankyloserende spondylitis, som ikke har responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling.

### *Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS*

Amsparity er indiceret til behandling af voksne med svær aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, men med objektive tegn på inflammation ved forhøjet CRP og/eller MRI, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

## Psoriasisartrit

Amsparity er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig. Amsparity har vist sig at reducere den udviklingshastighed, hvormed de perifere led destrueres, bedømt ved måling med røntgen hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen (se pkt. 5.1), og at forbedre den fysiske funktion.

## Psoriasis

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svær kronisk plaque-psoriasis hos voksne patienter, hvor systemisk behandling er relevant.

## Pædiatrisk plaque-psoriasis

Amsparity er indiceret til behandling af svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge fra 4 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som ikke er egnede kandidater til topikal behandling eller lysbehandling.

## Hidrosadenitis suppurativa

Amsparity er indiceret til behandling af aktiv, moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS) (svedkirtelbetændelse) hos voksne og unge patienter fra 12 år, hvor responset på konventionel systemisk HS-behandling har været utilstrækkelig (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Crohns sygdom.

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom hos voksne patienter, som på trods af et fuldt og adækvat behandlingsforløb med glukokortikoid og/eller immunsuppressivum ikke har responderet tilfredsstillende, eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

### Pædiatrisk Crohns sygdom

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom hos pædiatriske patienter (fra 6 år), som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, inklusive primær ernæringsbehandling og kortikosteroidbehandling og/eller immunmodulerende behandling, eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

### Colitis ulcerosa

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv colitis ulcerosa hos voksne, som ikke har responderet tilfredsstillende på konventionel behandling inklusive glukokortikoider og 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

### Pædiatrisk colitis ulcerosa

Amsparity er indiceret til behandling af moderat til svært aktiv colitis ulcerosa hos pædiatriske patienter (fra 6 år), som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, inklusive kortikosteroidbehandling og/eller 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har medicinske kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

### Uveitis

Amsparity er indiceret til behandling af voksne med non-infektøs intermediær, posterior og diffus uveitis, som har haft utilstrækkeligt respons på kortikosteroider, eller som har behov for steroidbesparende behandling, eller som ikke er egnede til behandling med kortikosteroider.

### Pædiatrisk uveitis

Amsparity er indiceret til behandling af pædiatrisk kronisk non-infektøs anterior uveitis hos børn fra 2 år, som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, eller som er intolerante over for konventionel behandling, eller som ikke er egnede til konventionel behandling.

## **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Amsparity bør initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af de sygdomme, som Amsparity er indiceret til. Før initiering af behandling med Amsparity rådes øjenlæger til at rådføre sig med en passende specialist (se pkt. 4.4). Patienter i Amsparity-behandling bør få udleveret patientkortet.

Efter en passende oplæring i injektionsteknikker kan patienten selv injicere Amsparity, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

Under behandling med Amsparity bør andre samtidige behandlinger (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) optimeres.

## Dosering

### *Reumatoid artrit*

Den anbefalede dosis af Amsparity til voksne patienter med reumatoid artrit er 40 mg adalimumab givet som enkelt dosis ved subkutan injektion hver anden uge. Der fortsættes med methotrexat under behandling med Amsparity.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller analgetiske lægemidler under behandling med Amsparity. Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

Ved behandling med Amsparity alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons på Amsparity 40 mg hver anden uge, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons sædvanligvis opnås inden for 12 uger. Fortsat behandling bør genovervejes, hvis patienten ikke har responderet inden for denne tidsperiode.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### Behandlingsafbrydelse

Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen, for eksempel før operation, eller hvis der forekommer alvorlige infektioner. Tilgængelige data tyder på, at genopstart af adalimumab efter doseringsindstilling i 70 dage eller længere resulterede i et klinisk respons i samme størrelsesorden og med samme sikkerhedsprofil som før behandlingsafbrydelsen.

### *Ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS og psoriasisartrit*

Den anbefalede dosis af Amsparity til patienter med ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab givet som enkelt dosis via subkutan injektion hver anden uge.

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons sædvanligvis opnås inden for 12 uger. Fortsat behandling bør genovervejes, hvis patienten ikke har responderet inden for denne tidsperiode.

### *Psoriasis*

Den anbefalede Amsparity-dosis til voksne patienter er en startdosis på 80 mg subkutan, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start en uge efter den første dosis.

Behandling ud over 16 uger skal nøje overvejes hos patienter, som ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Patienter med utilstrækkeligt respons på Amsparity 40 mg hver anden uge efter 16 ugers behandling eller mere kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Fordele og risici ved fortsat behandling med 40 mg ugentlig eller 80 mg hver anden uge, skal genovervejes nøje hos patienter med utilstrækkeligt respons efter øget dosis (se pkt. 5.1). Hvis der opnås tilstrækkeligt respons med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, kan dosis efterfølgende reduceres til 40 mg hver anden uge.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Hidrosadenitis suppurativa*

Det anbefalede Amsparity-dosisregime til voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS) er 160 mg på dag 1 (givet som fire injektioner a 40 mg på én dag eller som to injektioner a 40 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg to uger senere på dag 15 (givet som to injektioner a 40 mg på én dag). To uger senere (dag 29) fortsættes med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (givet som to injektioner a 40 mg på én dag). Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Amsparity-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med et topikal antiseptisk middel under Amsparity-behandlingen.

Hos patienter, som ikke responderer inden for 12 uger, skal fortsat behandling nøje genovervejes.

Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen, kan der startes op igen med Amsparity 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (se pkt. 5.1)

Benefit/risk-forholdet ved fortsat langtidsbehandling skal løbende evalueres (se pkt. 5.1).

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Crohns sygdom*

Det anbefalede Amsparity-induktionsdosisregime til voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons på behandlingen, kan regimet med 160 mg i uge 0 (givet som fire 40 mg-injektioner på én dag eller som to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg i uge 2 (givet som to injektioner a 40 mg på én dag), anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt kan Amsparity gen-administreres, hvis patienten har stoppet behandling med Amsparity, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinjer for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Amsparity 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Amsparity hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Fortsat behandling bør genovervejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Colitis ulcerosa*

Det anbefalede Amsparity-induktionsdosisregime til voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa er 160 mg i uge 0 (givet som fire 40 mg-injektioner på én dag eller som to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) og 80 mg i uge 2 (givet som to 40 mg-injektioner på en dag). Efter induktionsbehandling er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinjer for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Amsparity 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Amsparity hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 2-8 ugers behandling. Fortsat behandling anbefales ikke til patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Uveitis*

Den anbefalede Amsparity-dosis til voksne patienter med uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med Amsparity alene. Behandling med Amsparity kan initieres i kombination med kortikosteroider og/eller andre ikke-biologiske immunmodulerende lægemidler. I overensstemmelse med klinisk praksis kan samtidig kortikosteroidbehandling nedtrappes med start to uger efter initiering af Amsparity-behandling.

Det anbefales, at fordelene og risikoen ved fortsat langvarig behandling vurderes årligt (se pkt. 5.1).

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

##### *Nedsat nyre- og/eller leverfunktion*

Adalimumab er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Dosisanbefaling kan ikke gives.

##### *Pædiatrisk population*

##### *Juvenil idiopatisk artrit*

##### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 1). Amsparity administreres hver anden uge som subkutan injektion.

**Tabel 1. Amsparity-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit**

<b>Patientens vægt</b>	<b>Dosisregime</b>
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør genovervejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 2 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### Entesopati-relateret artrit

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter fra 6 år med entesopati-relateret artrit er baseret på legemsvægt (tabel 2). Amsparity administreres hver anden uge som subkutan injektion.

**Tabel 2. Amsparity-dosis til patienter med entesopati-relateret artrit**

Patientens vægt	Dosisregime
15 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 6 år med entesopati-relateret artrit.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Psoriasisartrit og aksial spondyloarthritis inklusive ankyloserende spondylitis*

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til den pædiatriske population til indikationerne ankyloserende spondylitis og psoriasisartrit.

### *Plaque-psoriasis hos børn*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med plaque-psoriasis fra 4 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 3). Amsparity administreres som subkutan injektion.

**Tabel 3. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med plaque-psoriasis**

Patientens vægt	Dosisregime
15 kg til < 30 kg	Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg givet hver anden uge startende en uge efter den initiale dosis
≥ 30 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg givet hver anden uge startende en uge efter den initiale dosis

Behandling ud over 16 uger bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Hvis genbehandling med Amsparity er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandlingsvarighed følges.

Adalimumabs sikkerhed hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis blev vurderet i gennemsnitligt 13 måneder.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn i alderen under 4 år til denne indikation.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Hidrosadenitis suppurativa hos unge (fra 12 år, som vejer 30 kg eller mere)*

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumab-dosis hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

Den anbefalede Amsparity-dosis er 80 mg subkutan i uge 0, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start 1 uge efter den første dosis.



En øgning af dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge kan overvejes hos unge patienter med utilstrækkeligt respons på Amsparity 40 mg hver anden uge.

Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Amsparity-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med et topikal antiseptisk middel under Amsparity-behandlingen.

Hos patienter, som ikke responderer inden for 12 uger, skal fortsat behandling nøje genovervejes.

Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen, kan der startes op igen med Amsparity efter behov.

Benefit/risk-forholdet ved fortsat langtidsbehandling skal løbende evalueres (se data vedrørende voksne i pkt. 5.1).

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn under 12 år til denne indikation.

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

#### *Pædiatrisk Crohns sygdom*

Den anbefalede Amsparity-dosis til patienter med Crohns sygdom fra 6 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 4). Amsparity administreres som subkutan injektion.

**Tabel 4. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom**

Patientens vægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2</li></ul> <p>Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2</li></ul>	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2</li></ul> <p>Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2</li></ul>	40 mg hver anden uge

Patienter, som oplever utilstrækkeligt respons, kan have fordel af at øge dosis til:

- < 40 kg: 20 mg hver uge
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge

Fortsat behandling skal overvejes nøje hos patienter, som ikke responderer inden for 12 uger.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn i alderen under 6 år til denne indikation.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Pædiatrisk colitis ulcerosa*

Den anbefalede dosis Amsparity til patienter fra 6 til 17 år med colitis ulcerosa er baseret på legemsvægt (tabel 5). Amsparity administreres via subkutan injektion.

**Tabel 5. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa**

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg ved uge 0 (givet som to 40 mg injektioner på én dag) og</li><li>40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)</li></ul>	40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>160 mg ved uge 0 (givet som fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage) og</li><li>80 mg ved uge 2 (givet som to 40 mg injektioner på én dag)</li></ul>	80 mg hver anden uge

\* Pædiatriske patienter, der fylder 18 år, mens de er får Amsparity, skal fortsætte med deres ordinerede vedligeholdelsesdosis.

Fortsættelse af behandlingen ud over 8 uger skal overvejes nøje hos patienter, der ikke viser tegn på respons inden for dette tidsrum.

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til børn under 6 år til denne indikation.

Amsparity kan være tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

### *Pædiatrisk uveitis*

Den anbefalede Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med uveitis fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 6). Amsparity administreres som subkutan injektion.

Der er ingen erfaring med behandling med adalimumab uden samtidig behandling med methotrexat ved pædiatrisk uveitis.

**Tabel 6. Amsparity-dosis til pædiatriske patienter med uveitis**

Patientens vægt	Dosisregime
< 30 kg	20 mg hver anden uge i kombination med methotrexat
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge i kombination med methotrexat

Når Amsparity-behandlingen påbegyndes, kan en støddosis på 40 mg til patienter < 30 kg eller 80 mg til patienter ≥ 30 kg administreres en uge før opstart af vedligeholdelsesdosis. Der foreligger ingen kliniske data om brugen af en Amsparity-støddosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 2 år til denne indikation.

Det anbefales, at fordelen og risikoen ved fortsat langvarig behandling vurderes årligt (se pkt. 5.1).

Amsparity er eventuelt tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

## Administration

Amsparity administreres ved subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

Amsparity er tilgængelig i andre styrker og lægemiddelformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose eller andre svære infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Infektioner

Patienter, som tager TNF-antagonister, er mere modtagelige for alvorlige infektioner. Nedsat lungefunktion kan øge risikoen for udvikling af infektioner. Patienter skal derfor monitoreres nøje for infektioner, herunder tuberkulose, før, under og efter behandling med Amsparity. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fire måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Amsparity bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol. Hos patienter, som har været eksponeret for tuberkulose, og patienter, som har rejst i områder med høj risiko for tuberkulose eller endemisk mykose, såsom histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Amsparity overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Amsparity, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Amsparity bør ophøre, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling iværksættes, indtil infektionen er under kontrol. Læger bør være forsigtige, når de overvejer brug af Amsparity til patienter med tilbagevendende infektioner i anamnesen eller med underliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

#### *Alvorlige infektioner*

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter eller vira, eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionellose og pneumocystis, er blevet rapporteret hos patienter, som fik adalimumab.

I kliniske studier er der set andre alvorlige infektioner, inklusive pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og sepsis. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

## *Tuberkulose*

Tuberkulose, herunder reaktivering og nye tilfælde af tuberkulose, er rapporteret hos patienter, der fik adalimumab. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstrapulmonal (dvs. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Amsparity påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte en detaljeret lægelig gennemgang af patientens anamnese vedrørende tuberkulose eller eventuel tidligere eksponering for personer med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller aktuel immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser (dvs. tuberkulinhudtest og røntgen af thorax) bør foretages hos alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser og resultaterne heraf registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er svært syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Amsparity-terapi ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulemper ved behandling tages meget nøje i betragtning.

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres.

Hvis der diagnosticeres latent tuberkulose, skal profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandling med Amsparity startes.

Inden opstart af behandling med Amsparity skal profylaktisk behandling mod tuberkulose også overvejes hos patienter med adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose på trods af en negativ test for tuberkulose samt hos patienter, der tidligere har haft latent eller aktiv tuberkulose, hvor det ikke har kunnet bekræftes, at behandlingen har været tilstrækkelig.

På trods af profylaktisk behandling mod tuberkulose er der forekommet tilfælde af reaktivering af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er tuberkulose reaktiveret, mens de har været i behandling med adalimumab.

Patienter bør instrueres i at søge læge, hvis der opstår sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vægttab, lav feber, apati) under eller efter behandling med Amsparity.

## *Andre opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive svampeinfektioner, er observeret hos patienter, som modtog adalimumab. Disse infektioner er ikke konsekvent blevet erkendt hos patienter i behandling med TNF-antagonister, hvorved iværksættelse af passende behandling er blevet forsinket, hvilket sommetider har resulteret i letale udfald.

For patienter, som udvikler tegn og symptomer såsom feber, utilpashed, vægttab, svedeture, hoste, dyspnø og/eller pulmonale infiltrater eller anden alvorlig systemisk sygdom med eller uden samtidigt shock, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Amsparity skal omgående afbrydes. Diagnosticering og administration af empirisk antimykotisk behandling hos disse patienter bør ske i samråd med en læge med ekspertise i behandling af invasive svampeinfektioner.

## Hepatitis B-reaktivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos kroniske bærere af denne virus (dvs. overfladeantigen-positive patienter), som fik en TNF-antagonist, herunder adalimumab. Nogle tilfælde

havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Amsparity. Konsultation hos en læge med erfaring i behandling af hepatitis B anbefales til patienter, der testes positive for hepatitis B-infektion.

Bærere af HBV, som har behov for behandling med Amsparity, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra antiviral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reakivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Amsparity seponeres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling initieres.

### Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder adalimumab, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet, herunder dissemineret sklerose og opticusneuritis, og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barrés syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Amsparity overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Amsparity og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udviklende demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

### Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner relateret til adalimumab var sjældne i de kliniske studier. Ikke-alvorlige allergiske reaktioner relateret til adalimumab var ikke almindelige i de kliniske studier. Der er modtaget rapporter om alvorlige allergiske reaktioner, inklusive anafylaksi, efter administration af adalimumab. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, bør behandling med Amsparity straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

### Immunsuppression

I et studie, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med adalimumab, var der ingen tegn på nedsat forsinket hypersensitivitet, nedsatte immunglobulinniveauer eller forandring i antallet af effektor T-, B-, NK-celler, monocytter/makrofager og neutrofiler.

### Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister blev der observeret flere tilfælde af maligniteter, inklusive lymfomer, hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Post-marketing er der rapporteret om tilfælde af leukæmi hos patienter, som blev behandlet med en TNF-antagonist. Der er en forøget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit-patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikoestimeringen. Med den nuværende viden kan det ikke udelukkes, at der er en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi og andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister.

Der er rapporteret om maligne lidelser, i visse tilfælde letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som blev behandlet med TNF-antagonister (initiering af behandling før 18-års alderen), inklusive adalimumab, post-marketing. Cirka halvdelen af tilfældene var lymfomer. De øvrige tilfælde repræsenterede en række forskellige maligniteter og inkluderede sjældne maligniteter, som normalt forbindes med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge behandlet med TNF-antagonister kan ikke udelukkes.

Sjældne post-marketing-tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatospleniske T-cellelymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med adalimumab bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter, der bliver behandlet med Amsparity, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hos hvem behandling med adalimumab er fortsat efter udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med adalimumab overvejes til sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Alle patienter, og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppressiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for non-melanom-hudkræft inden og under behandling med Amsparity. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister, inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

I et eksplorativt klinisk studie, hvor anvendelsen af en anden TNF-antagonist, infliximab, blev undersøgt hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), blev der rapporteret om flere maligniteter, primært i lunger eller hoved og hals, hos infliximab-behandlede patienter end hos kontrolpatienter. Alle patienterne havde en fortid med massiv rygning. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der anvendes TNF-antagonister til KOL-patienter og til patienter med en forøget risiko for malignitet på grund af massiv rygning.

Med de nuværende data vides det ikke, om behandling med adalimumab påvirker risikoen for udvikling af dysplasi eller coloncancer. Alle patienter med colitis ulcerosa, som har en øget risiko for dysplasi eller colonkarcinom (for eksempel patienter med langvarig colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit), eller patienter, som tidligere har haft dysplasi eller colonkarcinom, bør screenes for dysplasi med regelmæssige intervaller før behandlingen og gennem hele sygdomsforløbet. Denne vurdering bør omfatte koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefalinger.

### Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni, herunder aplastisk anæmi, er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger, herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. trombocytopeni, leukopeni), er rapporteret efter behandling med adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Amsparity udvikler tegn og symptomer på bloddyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Amsparity.

### Vaccinationer

Der blev observeret ensartede antistof-responser på den 23-valente standard-pneumokok-vaccine og den trivalente influenzavirus-vaccine hos 226 voksne individer med reumatoid artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo i et klinisk studie. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager adalimumab.

Før behandling med adalimumab påbegyndes, anbefales det, hvis det er muligt, at bringe pædiatriske patienter ajour med alle immuniseringer i overensstemmelse med gældende immuniseringsvejledninger.

Patienter i adalimumab-behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG-vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab in utero, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

## Hjerteinsufficiens

I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også rapporteret for patienter i behandling med adalimumab. Amsparity bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA-klasse I/II). Amsparity er kontraindiceret ved moderat til svær hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3). Behandling med Amsparity skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

## Autoimmune processer

Behandling med Amsparity kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med adalimumab har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Amsparity udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Amsparity (se pkt. 4.8).

## Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniske studier er der observeret alvorlige infektioner i forbindelse med samtidig administration af anakinra og en anden TNF-antagonist, etanercept, uden yderligere klinisk virkning end ved anvendelse af etanercept alene. På grund af typen af bivirkningerne observeret ved kombinationen af etanercept og anakinra er der risiko for lignende toksicitet ved kombination af anakinra og andre TNF-antagonister. Samtidig administration af adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af adalimumab og andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner (se pkt. 4.5).

## Kirurgi

Der er begrænset erfaring vedrørende sikkerhed i forbindelse med kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Amsparity, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring vedrørende sikkerhed hos patienter, som får artroplastik under behandling med adalimumab.

## Tyndtarmsobstruktion

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan være tegn på tilstedeværelse af en fikseret fibrotisk striktur, som kan kræve kirurgisk behandling. Foreliggende data tyder ikke på, at adalimumab forværrer eller forårsager forsnævring.

## Ældre

Hyppigheden af alvorlige infektioner var højere hos adalimumab-behandlede patienter over 65 år (3,7 %) end hos patienter under 65 år (1,5 %). Nogle af disse tilfælde havde letalt udfald. Der bør udvises særlig opmærksomhed på risikoen for infektioner ved behandling af ældre patienter.

## Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

## Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml-dosis, dvs. det er i det væsentlige "natrium-frit".

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Adalimumab er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid arthritis, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og psoriasisarthritis, der udelukkende blev behandlet med adalimumab, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved adalimumab i kombination med methotrexat end ved behandling med adalimumab alene. Administration af adalimumab uden methotrexat øgede antistofdannelsen og clearance og reducerede effekten af adalimumab (se pkt. 5.1).

Kombination af Amsparity og anakinra anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombination af Amsparity og abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør overveje at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste Amsparity-behandling.

#### Graviditet

Prospektivt indsamlede data fra et stort antal (cirka 2.100) graviditeter med eksponering for adalimumab, som resulterede i levende fødte med kendt graviditetsudfald, inklusive mere end 1.500 eksponeringer i det første trimester, indikerer ingen stigning i hyppigheden af misdannelser hos nyfødte.

I et prospektivt kohorteregisterstudie blev der inkluderet 257 kvinder med reumatoid arthritis (RA) eller Crohns sygdom (CD) behandlet med adalimumab i minimum det første trimester og 120 kvinder med RA eller CD, som ikke blev behandlet med adalimumab. Det primære endepunkt var prævalensen af fødsler med større misdannelser. Hyppigheden af graviditeter, som blev afsluttet med mindst ét levendefødt spædbarn med en større misdannelse, var 6/69 (8,7 %) hos de adalimumab-behandlede kvinder med RA og 5/74 (6,8 %) hos de ubehandlede kvinder med RA (ukorrigeret OR 1,31; 95 % CI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5 %) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4 %) hos de ubehandlede kvinder med CD (ukorrigeret OR 1,14; 95 % CI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline-forskelle) var 1,10 (95 % CI 0,45-2,73) for RA og CD kombineret. Der var ingen klar forskel mellem adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinder i forhold til de sekundære endepunkter spontan abort, mindre misdannelser, for tidlig fødsel, fødselsvægt eller alvorlige eller opportunistiske infektioner, og der blev ikke rapporteret om dødfødsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

I et udviklingstoksicitetsstudie hos aber var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet findes ikke (se pkt. 5.3).

På grund af sin TNF $\alpha$ -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke de normale immunresponser hos nyfødte. Adalimumab bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation.

Adalimumab kan passere placenta og findes i serum hos spædbørn født af kvinder behandlet med adalimumab under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektion.



Administration af levende vacciner (f.eks. BCG-vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab in utero, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

### Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det materielle serumniveau. Når immunglobulin G-proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn. Amsparity kan som konsekvens heraf anvendes ved amning.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige prækliniske data vedrørende adalimumabs effekt på fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Adalimumab kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Vertigo og svækket syn kan forekomme efter administration af Amsparity (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Amsparity blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og ublindede studier i op til 60 måneder eller mere. Disse studier omfattede patienter med reumatoid artrit af kortere og længere sygdomsvarighed, juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisartrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier omfattede 6.089 patienter, der fik adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

Andelen af patienter, som ophørte med behandling på grund af bivirkninger i løbet af den dobbeltblindede, kontrollerede del af de pivotale studier, udgjorde 5,9 % for patienter, der fik adalimumab, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

De hyppigst rapporterede bivirkninger er infektioner (såsom nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis), reaktioner på injektionsstedet (erytem, kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte.

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for adalimumab. TNF-antagonister, såsom adalimumab, påvirker immunsystemet, og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektion og cancer.

Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om letale og livstruende infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), HBV-reakivering og forskellige maligniteter (inklusive leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle-lymfom).

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse omfatter sjældne rapporter om pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser samt rapporter om lupus, lupus-relaterede tilstande og Stevens-Johnsons syndrom.

## Pædiatrisk population

Generelt var bivirkningerne i hyppighed og type hos pædiatriske patienter tilsvarende dem, som blev set hos voksne patienter.

### Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaring fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring og er inddelt efter organklassesystem og hyppighed i tabel 7 nedenfor: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/100$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste hyppighed, der er set i forbindelse med de forskellige indikationer, er anført. En stjerne (\*) i systemorganklassekolonnen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

**Tabel 7. Bivirkninger**

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme*	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinuitis, faryngitis, nasofaryngitis og viral herpes-pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive coccidioidomykose, histoplasmose og mykobakterium avium complex-infektion), bakterieinfektioner, øjeninfektioner, diverticulitis <sup>1</sup>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basalcellekarcinom og pladeepitelkarcinom), benign neoplasme
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungeneoplasmer og thyroideaneoplasmer), melanom**
	Sjælden	Leukæmi <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom <sup>1</sup> , Merkelcellekarcinom (neuroendokrint hudkarcinom) <sup>1</sup> , Kaposi sarkom
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose <sup>1</sup> , vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi <sup>1</sup>
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormal blod-natrium, hypokalcæmi hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet*	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack <sup>1</sup> , tremor, neuropati
	Sjælden	Dissemineret sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticusneuritis, Guillain-Barrés syndrom) <sup>1</sup>
Øjne	Almindelig	Synstab, konjunktivitis, blepharitis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Døvhed, tinnitus
Hjerte*	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt <sup>1</sup> , arytmi, hjerteinsufficiens
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, rødmen, hæmatom
	Ikke almindelig	Aortaaneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebit

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Luftveje, thorax og mediastinum*	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli <sup>1</sup> , interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumonitis, pleuraeffusion <sup>1</sup>
	Sjælden	Lungefibrose <sup>1</sup>
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal refluxsygdom, Sjögrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Perforering af tarmen <sup>1</sup>
Lever og galdeveje*	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og kolelitis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatitis reaktivering af hepatitis B <sup>1</sup> , autoimmun hepatitis <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Leversvigt <sup>1</sup>
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) <sup>1</sup> , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopecia <sup>1</sup> , pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , angioødem <sup>1</sup> , kutan vaskulitis <sup>1</sup> , lichenoid hudreaktion <sup>1</sup>
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer <sup>1</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom <sup>1</sup>
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi

Systemorganklasser	Hypighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erekttil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi <sup>1</sup>
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Koagulations- og blødningsforstyrrelser (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlaktatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse <sup>2</sup>
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

\* yderligere information findes andre steder i pkt. 4.3, 4.4 og 4.8

\*\* inklusive ublindede forlængelsesstudier

<sup>1</sup> inklusive spontane rapporter

<sup>2</sup> Den gennemsnitlige vægtændring fra baseline for adalimumab var 0,3 kg til 1,0 kg ved indikationerne hos voksne patienter sammenholdt med (minus) -0,4 kg til 0,4 kg for placebo over en behandlingsperiode på 4-6 måneder. Vægtforøgelse på 5-6 kg er også observeret i langsigtede forlængelsesstudier med gennemsnitlige eksponeringer på ca. 1-2 år uden kontrolgruppe, især hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Mekanismen bag denne virkning er uklar, men kan hænge sammen med adalimumabs antiinflammatoriske virkning.

### Hidrosadenitis suppurativa

Sikkerhedsprofilen for patienter med HS, som fik ugentlig behandling med adalimumab, var i overensstemmelse med adalimumabs kendte sikkerhedsprofil.

### Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som blev behandlet med adalimumab hver anden uge, var den samme som den kendte sikkerhedsprofil for adalimumab.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner på injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2 % af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner på injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

#### *Infektioner*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn var infektionshyppigheden 1,51 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

Incidensen af alvorlige infektioner var 0,04 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 0,03 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede og ublindede studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstrapulmonal tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, coccidioidomykose, pneumocystis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulose tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

#### *Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme*

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 pædiatriske patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I et adalimumab-studie med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og uveitis blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller non-melanom-hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 6,8 (4,4-10,5) pr. 1.000 patientår blandt 5.291 adalimumab-behandlede patienter mod en hyppighed på 6,3 (3,4-11,8) pr. 1.000 patientår blandt 3.444 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for de kontrolbehandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af non-melanom-hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt adalimumab-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. I disse hudkræfttilfælde forekom pladeepitelkarcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 0,7 (0,2- 2,7) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne.

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede ublindede forlængelsesstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og non-melanom-hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patientår. Den fundne hyppighed af non-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår, og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

Der er ved post-marketing-erfaring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit, rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr.

1.000 patientbehandlingsår. Den rapporterede hyppighed af non-melanom-hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patientbehandlingsår (se pkt. 4.4).

Post-marketing er der rapporteret om sjældne tilfælde af hepatosplenisk T-cellelymfom hos patienter i behandling med adalimumab (se pkt. 4.4).

#### *Autoantistoffer*

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit-studie I-V. I disse studier havde 11,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og 8,1 % af de placebo- og

aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofniveauer ved baseline positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med adalimumab i alle reumatoid artrit- og psoriasisartrit-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupusnefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galdeveje*

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,6 % af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit i alderen fra 4 til 17 år og hos patienter med entesopati-relateret artrit i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat. Der forekom ingen ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, som var fra 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 0,9 % af de kontrolbehandlede patienter.

I fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med pædiatrisk Crohns sygdom, der evaluerede effekten og sikkerheden af to vedligeholdelsesdosisregimer tilpasset legemsvægt (efter induktionsbehandling tilpasset legemsvægt) i op til 52 ugers behandling, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,6 % (5/192) af patienterne, hvoraf 4 havde fået samtidig behandling med immunsuppressiva ved baseline.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrol-behandlede patienter.

Der forekom ingen ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  i fase 3-studier af adalimumab hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

I kontrollerede studier med adalimumab (startdosis på 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2, efterfulgt af 40 mg hver uge med start i uge 4) hos patienter med hidrosadenitis suppurativa med en kontrolperiode af 12 til 16 ugers varighed, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,3 % af patienterne i adalimumab-behandling og hos 0,6 % af patienterne i kontrol-behandling.

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitligt behandlingstid på 166,5 dage for voksne patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N = 93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N = 31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver uge (N = 32) efter induktionsdosering tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 30), forekom ALAT-stigninger  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 1,1 % (1/93) af patienterne.

I kliniske studier på tværs af alle indikationer var patienter med forhøjet ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelsen forbigående og forsvandt ved fortsat behandling. Der har imidlertid

også været post-marketing-rapporter om leversvigt samt mindre svære leverlidelser, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatitis, inklusive autoimmun hepatitis, hos patienter, som får adalimumab.

#### Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

I studier hos voksne med Crohns sygdom blev der set en højere forekomst af maligne og alvorlige infektionsrelaterede bivirkninger ved kombination af adalimumab og azathioprin/6-mercaptopurin end med adalimumab alene.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske undersøgelser. Det højeste dosisniveau, som er evalueret, har været adskillige intravenøse doser på 10 mg/kg, hvilket er næsten 15 gange den anbefalede dosis.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, TNF- $\alpha$ -hæmmende midler. ATC-kode: L04AB04

Amsparity er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

Adalimumab binder specifikt til TNF og neutraliserer dennes biologiske funktion ved at blokere dens interaktion med celleoverflade-TNF-receptorerne p55 og p75.

Adalimumab modulerer også de biologiske responser, som induceres eller reguleres af TNF, herunder ændringer i niveauerne af de adhæsionsmolekyler, som er ansvarlige for leukocytmigrationen (ELAM-1, VCAM-1 og ICAM-1 med en IC<sub>50</sub> på 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodynamisk virkning

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med baseline. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager vævsdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter adalimumab-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med adalimumab.

Efter behandling med adalimumab blev der også observeret et hurtigt fald i CRP-niveau hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og hidrosadenitis suppurativa. Hos patienter med Crohns sygdom sås en reduktion i antallet af celler med ekspresion af inflammatoriske markører i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNF- $\alpha$ -



ekspression. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Reumatoid artrit*

Adalimumab er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid artrit-studier. Adalimumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede studier. Nogle patienter blev behandlet i op til 120 måneder.

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, og hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg adalimumab blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

RA-studie III evaluerede 619 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit, som havde haft et ikke-effektivt respons på methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg, eller som var intolerante over for 10 mg methotrexat hver uge. Der var tre grupper i dette studie. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab/MTX blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

RA-studie IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til svært aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten behandlingsnaive for sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eller guld salt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

RA-studie V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til svært aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette studie vurderede virkningen af adalimumab 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, adalimumab-monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledsaker ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50-respons i uge 52. RA-studie III og V havde et yderligere primært endepunkt i uge 52, som var forsinkelse af sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet.

#### ACR-respons

Den procentdel af adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 8.

**Tabel 8. ACR-respons i placebokontrollerede studier (procentdel af patienter)**

Respons	RA-studie I <sup>a**</sup>		RA-studie II <sup>a**</sup>		RA-studie III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 måneder	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

<sup>a</sup> RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab givet hver anden uge

<sup>c</sup> MTX = methotrexat

\*\* p < 0,01, adalimumab *over for* placebo

I RA-studie I-IV forbedredes alle individuelle komponenter af ACR-responskriterierne (antal af ømme og hævede led, læge- og patientvurderinger af sygdomsaktivitet og smerter, fysiske funktionsevneindeksværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I RA-studie III blev disse forbedringer opretholdt igennem 52 uger.

I den ublindede forlængelse af RA-studie III bibeholdte de fleste af de patienter, som var ACR-responderter, respons, når de blev fulgt i op til 10 år. Ud af 207 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 5 år. Blandt disse havde 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) ACR 50-respons og 41 patienter (36 %) ACR 70-respons. Ud af 207 patienter fortsatte 81 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 64 patienter (79,0%) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1%) ACR 50-respons og 43 patienter (53,1%) ACR 70-respons.

I RA-studie IV var ACR 20-respons for patienter behandlet med adalimumab plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I RA-studie I-IV opnåede adalimumab-behandlede patienter statistisk signifikant ACR 20- og 50-respons sammenlignet med placebo allerede én til to uger efter behandlingsstart.

I RA-studie V med patienter med reumatoid arthritis på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med adalimumab og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi i uge 52, og responset blev opretholdt i 104 uger (se tabel 9).

**Tabel 9. ACR-respons i RA-studie V (procentdel af patienter)**

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

<sup>a</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>c</sup> p-p-værdi for den parvise sammenligning af Amsparity-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

I den ublindede forlængelse af RA-studie V blev ACR-responsrater bibeholdt, når patienterne blev fulgt i op til 10 år. Ud af 542 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 154 patienter (90,6%) ACR 20-respons, 127 patienter (74,7%) ACR 50-respons og 102 patienter (60,0%) ACR 70-respons.

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi, og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ( $p < 0,001$ ) og adalimumab-monoterapi ( $p < 0,001$ ) til opnåelse af lav sygdomstilstand hos patienter med nyligt diagnosticeret moderat til svær reumatoid arthritis. Responset i de to monoterapi-arme var ens ( $p = 0,447$ ). Ud af 342 patienter, som startede i det ublindede forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab-monoterapi eller adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

### Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid arthritis i gennemsnitligt cirka 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionsscore og score for ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en signifikant mindre radiografisk progression hos adalimumab/methotrexat-patienter end hos patienter, som alene fik methotrexat, efter 6 måneder og 12 måneder (se tabel 10).

I den ublindede forlængelse af RA-studie III opretholdtes reduktionen i progressionshastigheden af strukturel ødelæggelse i 8 og 10 år hos en delmængde af patienterne. 81 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse, defineret som ændring af mTSS fra baseline på 0,5 eller mindre. 79 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 10 år. Blandt disse viste 40 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse, defineret som ændring af mTSS fra baseline på 0,5 eller mindre.

**Tabel 10. Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i RA-studie III**

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % konfidensinterval <sup>b</sup> )	p-værdi
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> -score	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

<sup>a</sup> methotrexat

<sup>b</sup> 95 % konfidensintervaller for forskellene i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab.

<sup>c</sup> Baseret på ranganalyse

<sup>d</sup> Ledspalteforsnævring

I RA-studie V blev strukturel ledske vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (se tabel 11).

**Tabel 11. Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i RA-studie V**

	MTX n = 257 (95 % konfidensinterval)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidensinterval)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % konfidensinterval)	p-værdi <sup>a</sup>	P-værdi <sup>b</sup>	p-værdi <sup>c</sup>
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
Erosionsscore	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

<sup>a</sup> værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

<sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitneys U-test.

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i modificeret Total Sharp Score  $\leq 0,5$ ) signifikant højere med adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med methotrexat-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 ublindede forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat-monoterapi, adalimumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra baseline ved år 10 i modificeret Total Sharp Score 10,8; 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

### Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra baseline til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra Short Form Health Survey (SF 36) for alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde

for 40 mg-dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre studier (RA-studie I, III, IV).

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med ublindt behandling. Forbedring af livskvalitet blev målt op til uge 156 (36 måneder), og forbedringen blev opretholdt gennem hele denne tidsperiode.

I RA-studie V var forbedringen i HAQ-funktionsevneindeks og den fysiske komponent fra SF 36 større ( $p < 0,001$ ) for adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter, som afsluttede det ublindede forlængelsesstudie, blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

### *Aksial spondyloarthritis*

#### Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede studier med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnitsscore ved baseline for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1 %) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blinde periode blev efterfulgt af en ublindt periode, hvor patienterne modtog adalimumab 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner ( $n = 215$ , 54,7 %), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12 eller 16 eller 20, fik tidligere adgang til ublindt adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-responderer i de dobbeltblindede statistiske analyser.

I det største AS-studie I med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt igennem 24 uger (tabel 12).

**Tabel 12.**  
**Effektrespons i placebokontrolleret AS-studie – Studie I – reduktion af tegn og symptomer**

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

<b>Respons</b>	<b>Placebo N = 107</b>	<b>Adalimumab N = 208</b>
Uge 24	15 %	42 %***

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

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt til og med uge 24, i både SF 36 og spørgeskemaet *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbeltblindedede, placebokontrollerede AS-studie II med 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

#### Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindedede, placebokontrollerede studier hos patienter med non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I evaluerede patienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var et behandlingsseponeringsstudie hos patienter med aktiv nr-axSpA, som opnåede remission under ublindt behandling med adalimumab.

#### Studie nr-axSpA I

I Studie nr-axSpA I blev adalimumab 40 mg hver anden uge vurderet hos 185 patienter i et randomiseret, 12 ugers, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig baselinescore for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,4 for patienter i behandling med adalimumab og 6,5 for patienter i placebo-armen), som havde haft utilstrækkeligt respons på eller var intolerante over for  $\geq 1$  NSAID eller havde en kontraindikation mod NSAID.

Treogtredive (18 %) patienter fik samtidig behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 146 (79 %) patienter fik NSAID ved baseline. Den dobbeltblindedede periode blev efterfulgt af en ublindt periode, hvor patienterne fik adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge i op til yderligere 144 uger. Resultaterne i uge 12 viste statistisk signifikante forbedringer i tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos patienter i behandling med adalimumab sammenlignet med placebo (tabel 13).

**Tabel 13. Effekterespons i placebokontrolleret studie nr-axSpA I**

<b>Dobbeltblindet Respons ved uge 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delvis remission	5 %	16 %*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sygdom	4 %	24 %***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroiliakaleddene <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI rygsojlen <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

---

<sup>d</sup> gennemsnitlig ændring fra baseline  
<sup>e</sup> n = 91 placebo og n = 87 adalimumab  
<sup>f</sup> høj følsomhed C-reaktivt protein (mg/l)  
<sup>g</sup> n = 73 placebo og n = 70 adalimumab  
<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada  
<sup>i</sup> n = 84 placebo og adalimumab  
<sup>j</sup> n = 82 placebo og n = 85 adalimumab  
\*\*\*, \*\*, \* Statistisk signifikant ved henholdsvis  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  og  $< 0,05$  for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo.

Forbedring af tegn og symptomer blev opretholdt med adalimumab-behandling i den ublindede forlængelsesfase til og med uge 156.

#### Hæmning af inflammation

Hos patienter i adalimumab-behandling blev signifikant forbedring af tegn på inflammation, målt ved hs-CRP og MRI af både sakroiliakaleddene og rygsøjlen, opretholdt til og med henholdsvis uge 156 og uge 104.

#### Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev vurderet ved brug af spørgeskemaerne HAQ-S og SF-36. Adalimumab viste en statistisk signifikant større forbedring i totalscoren på HAQ-S og i *Physical Component Score* (PCS) på SF-36 fra baseline til uge 12 sammenlignet med placebo. Forbedringerne i helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev opretholdt i den ublindede forlængelsesfase til og med uge 156.

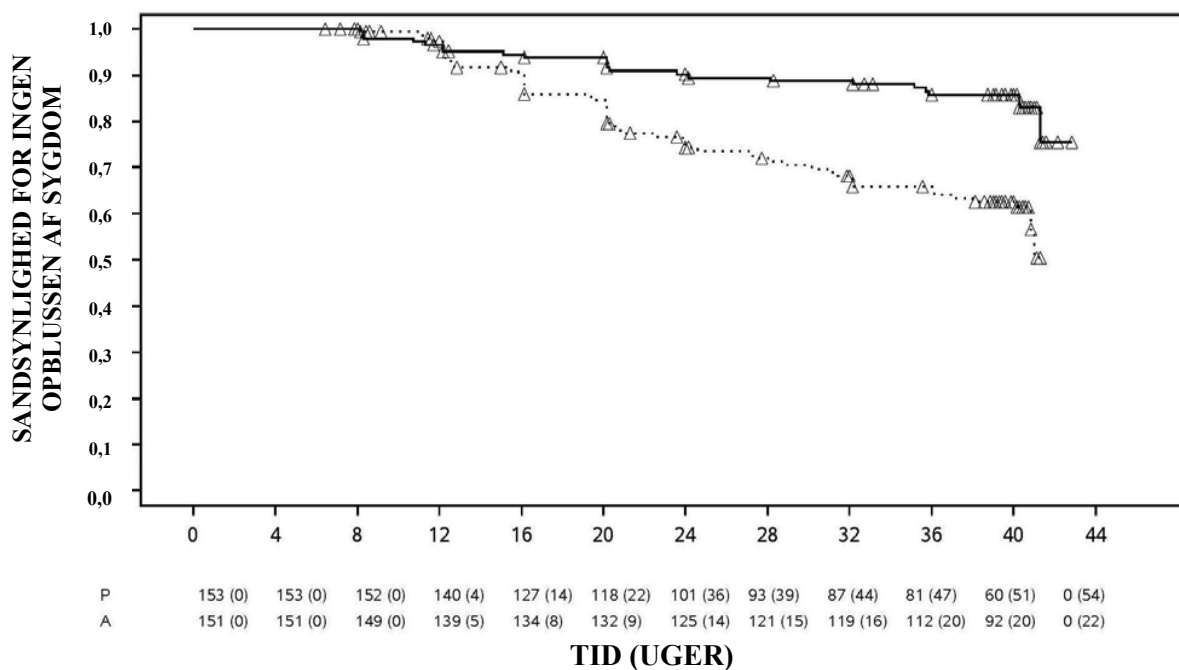
#### Studie nr-axSpA II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig baselinescore for sygdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0), som havde utilstrækkeligt respons på  $\geq 2$  NSAIDs, eller som var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAIDs, deltog i den ublindede periode af studie nr-axSpA II, hvor de fik adalimumab 40 mg hver anden uge i 28 uger.

Disse patienter havde også objektive tegn på inflammation i sakroiliakaleddene eller rygsøjlen ved MRI eller forhøjet hs-CRP. Patienter, som opnåede vedvarende remission i mindst 12 uger ( $N = 305$ ) (ASDAS  $< 1,3$  ved uge 16, 20, 24, og 28) i den ublindede periode, blev herefter randomiseret til at modtage enten fortsat behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge ( $N = 152$ ) eller placebo ( $N = 153$ ) i yderligere 40 uger i den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode (total studievarighed 68 uger). Patienter, der fik opblussen af sygdommen i den dobbeltblindede periode, fik lov til at få rescue-behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge i mindst 12 uger.

Studiets primære effektmål var andelen af patienter uden opblussen af sygdommen ved uge 68. Opblussen af sygdom blev defineret som ASDAS  $\geq 2,1$  ved to på hinanden følgende besøg med fire ugers mellemrum. En større andel af patienterne på adalimumab havde ingen opblussen af sygdommen i den dobbeltblinde periode ved sammenligning med patienterne på placebo (70,4 % versus 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (figur 1).

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurver, der opsummerer tid til opblussen af sygdom i studie nr-axSpA II**



Behandling — — Placebo △ Adalimumab △ Censureret  
 Note: P = Placebo (antal med risiko (opblussen af sygdom)); A = Adalimumab (antal med risiko (opblussen af sygdom)).

Blandt de 68 patienter, som havde opblussen af sygdom i gruppen, som var allokeret til seponering af behandling, fuldførte 65 patienter 12 ugers rescue-behandling med adalimumab, ud af hvilke 37 (56,9 %) genvandt remission (ASDAS < 1,3) 12 uger efter genstart af behandling i den ublindede periode.

Ved uge 68 viste patienter, som fik forsat behandling med adalimumab, statistisk signifikant større forbedring af tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med patienter, som blev allokeret til seponering af behandling i studiets dobbeltblindede periode (tabel 14).

**Tabel 14. Effekterespons i den placebokontrollerede periode af studie nr-axSpA II**

Dobbeltblindet respons i uge 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS <sup>a</sup> delvis remission	26,8 %	42,1 %**
ASDAS <sup>c</sup> inaktiv sygdom	33,3 %	57,2 %***
Delvis opblussen af sygdom <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 %***

<sup>a</sup> Assessment of SpondyloArthritis International Society

<sup>b</sup> Baseline er defineret som ublindt baseline, når patienterne har aktiv sygdom.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> Delvis opblussen af sygdom er defineret som ASDAS ≥ 1,3 men < 2,1 ved 2 på hinanden følgende besøg.

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved henholdsvis p < 0,001 og < 0,01 ved alle sammenligninger af adalimumab og placebo.

### Psoriasisartrit

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til svært aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede studier, PsA-studie I og II. I PsA-studie I blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons på non-steroid antiinflammatorisk



lægemiddelbehandling, behandlet i 24 uger. Ca. 50% af disse patienter fik methotrexat. I PsA-studie II blev 100 patienter, som havde utilstrækkeligt respons på DMARD-terapi, behandlet i 12 uger. Efter afslutningen af begge studier blev 383 patienter inkluderet i et ublindt forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge.

Der foreligger utilstrækkelig evidens for virkningen af adalimumab hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis-artropati, da kun få patienter er blevet undersøgt.

**Tabel 15. ACR-respons i placebokontrollerede psoriasisartrit-studier (Procentdel af patienter)**

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

\*\*\* p < 0,001 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo

\* p < 0,05 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo

N/A ikke relevant

ACR-respons i PsA-studie I var det samme med og uden methotrexat. ACR-respons blev opretholdt i det åbne forlængelsesstudie i op til 136 uger.

De radiografiske forandringer blev evalueret i psoriasisartrit-studierne. Der blev taget røntgenbilleder af hænder, håndled og fødder ved baseline og uge 24 i den dobbeltblinded periode, hvor patienterne fik adalimumab eller placebo, og ved uge 48, hvor alle patienterne fik ublindt adalimumab. Der blev anvendt en modificeret Total Sharp Score (mTSS), som medtog distale interfalangealled (dvs. ikke identisk med den TSS, som anvendes ved reumatoid arthritis).

Sammenlignet med placebo reducerede adalimumab progressionshastigheden, hvormed de perifere led destrueres, målt ved ændring i mTSS fra baseline (gennemsnit ± SD)  $0,8 \pm 2,5$  i placebogruppen (ved uge 24) sammenlignet med  $0,0 \pm 1,9$  i adalimumab-gruppen (ved uge 48) ( $p < 0,001$ ).

Af de forsøgspersoner, som blev behandlet med adalimumab uden at vise progression radiografisk fra baseline til uge 48 ( $n = 102$ ), viste 84 % fortsat ingen progression radiografisk i løbet af de 144 ugers behandling. Patienter, der blev behandlet med adalimumab, viste en statistisk signifikant forbedring i den fysiske funktion, målt ved hjælp af HAQ og Short Form Health Survey (SF 36), sammenlignet med placebo ved uge 24. Den forbedrede fysiske funktion fortsatte i den ublindede forlængelse frem til uge 136.

### *Psoriasis*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis ( $\geq 10$  % BSA-involvering og PASI  $\geq 12$  eller  $\geq 10$ ), som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserede, dobbeltblinde studier. 73 % af patienterne i psoriasis-studie I og II havde tidligere fået systemisk behandling eller lysbehandling. Adalimumabs sikkerhed og virkning er også blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet studie (psoriasis-studie III) med voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og samtidig psoriasis på hænder og/eller fødder, som var kandidater til systemisk behandling.

I psoriasis-studie I (REVEAL) blev 1.212 patienter evalueret i tre behandlingsperioder. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab i en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Efter 16 ugers behandling gik de patienter, der mindst havde opnået et PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75 % i forhold til baseline), over i periode B og fik ublindet 40 mg adalimumab hver anden uge. Patienter, der opretholdt  $\geq$  PASI 75-respons ved uge 33, og som oprindeligt var randomiseret til aktiv behandling i periode A, blev randomiseret igen i periode C til at få enten 40 mg adalimumab hver anden uge eller placebo i yderligere 19 uger. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige baseline-PASI-score 18,9, og baseline-PGA-score (*Physician's Global Assessment*) varierede fra "moderat" (53 % af de inkluderede patienter) til "svær" (41 %) og "meget svær" (6 %).

I psoriasis-studie II (CHAMPION) blev adalimumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med methotrexat og placebo hos 271 patienter. Patienterne fik placebo, en startdosis på 7,5 mg methotrexat og derefter dosisøgning op til uge 12 til en maksimumdosis på 25 mg eller en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) i 16 uger. Der er ingen tilgængelige data, som sammenligner behandling med adalimumab versus methotrexat i mere end 16 uger. Patienter, som fik methotrexat, og som opnåede et  $\geq$  PASI 50-respons ved uge 8 og/eller 12, fik ikke yderligere dosisøgning. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige baseline-PASI-score 19,7, og baseline-PGA-score varierede fra "let" (< 1 %) til "moderat" (48 %), "svær" (46 %) og "meget svær" (6 %).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3-psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et ublindet forlængelsesstudie, hvor adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

I psoriasis-studie I og II var det primære endepunkt den andel af patienterne, som opnåede et PASI 75-respons i forhold til baseline ved uge 16 (se tabel 16 og 17).

**Tabel 16. Ps-studie I (REVEAL) - Effektræsultater ved uge 16**

	<b>Placebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge</b> N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Clear/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for centervariation

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab vs. placebo

**Tabel 17. Ps-studie II (CHAMPION) - Effektræsultater ved uge 16**

	<b>Placebo</b> N = 53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg hver anden uge</b> N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Clear/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab vs. placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat

I psoriasis-studie I oplevede 28 % af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, "tab af tilstrækkeligt respons" (PASI-score efter uge 33 og ved eller før uge 52, som resulterede i et < PASI 50-respons i forhold til baseline med en stigning på

minimum 6 point i PASI-score i forhold til uge 33), sammenlignet med 5 % af de patienter, som fortsatte på adalimumab ( $p < 0,001$ ). 38 % (25/66) og 55 % (36/66) af de patienter, som mistede tilstrækkeligt respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det ublindede forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

I alt 233 PASI 75-respondenter ved uge 16 og 33 fik kontinuerlig adalimumab-behandling i 52 uger i psoriasis-studie I og fortsatte med adalimumab i det ublindede forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA "clear"/"minimal"-responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % efter yderligere 108 ugers ublindet behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-respondenter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende effekt, eller hvor dosis blev trappet op, var PASI 75- og PGA "clear"/"minimal"-responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers ublindet behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile respondenter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et ublindet forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasis-symptomer tilbage over tid med en gennemsnitstid til tilbagefald (fald til PGA "moderat" eller derunder) på omkring 5 måneder. Ingen af disse patienter oplevede rebound-effekt i den behandlingsfri periode. I alt 76,5 % (218/285) af de patienter, som fik genbehandling, havde et PGA-respons på "clear" eller "minimal" efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var sikkerhedsprofilen sammenlignelig med sikkerhedsprofilen før behandlingsafbrydelse.

Der blev vist signifikante forbedringer i DLQI (Dermatology Life Quality Index) i forhold til baseline ved uge 16 sammenlignet med placebo (studie I og II) og MTX (studie II). I studie I var der også signifikante forbedringer i den fysiske og mentale komponent i den sammensatte SF-36-score sammenlignet med placebo.

I et ublindet forlængelsesstudie med patienter, hvis dosis blev trappet op fra 40 mg hver anden uge til 40 mg ugentlig på grund af PASI-respons under 50 %, opnåede 26,4 % (92/349) og 37,8 % (132/349) af patienterne PASI 75-respons ved henholdsvis uge 12 og 24.

Psoriasis-studie III (REACH) sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 72 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af de patienter, som fik adalimumab, opnået PGA "clear" eller "almost clear" for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % versus 4,3 % [ $P = 0,014$ ]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af ublindet adalimumabbehandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabel 18). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskelligt omfang af hudinvolvering ( $BSA \geq 10$  % (60 % af patienterne) og  $BSA < 10$  % og  $\geq 5$  % (40 % af patienterne)).

**Tabel 18.**  
**Ps-studie IV - effektresultater ved 16, 26 og 52 uger**

Endepunkter	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		Uge 52 Ublindet
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F "clear"/"minimal" og ≥ 2-graders forbedring (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentvis ændring i Total Fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab vs. placebo

I DLQI viste patienter behandlet med adalimumab statistisk signifikant forbedring ved uge 26 sammenlignet med placebo.

#### *Hidrosadenitis suppurativa*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et ublindet forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS), som var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod eller et utilstrækkeligt respons på mindst 3 måneders forsøg med systemisk antibiotikabehandling. Patienterne i HS-I- og HS-II-studierne havde sygdommen i Hurley-stadie II eller III med mindst 3 abscesser eller inflammatoriske noduli.

I HS-I-studiet (PIONEER I) blev 307 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt adalimumab 40 mg hver uge i periode B.

I HS-II-studiet (PIONEER II) blev 326 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. 19,3 % af patienterne fortsatte med oral baseline-antibiotikabehandling under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt placebo i periode B.

Patienter, som deltog i HS-studie I og II, var kvalificerede til inklusion i et ublindet forlængelsesstudie, hvor adalimumab 40 mg blev givet hver uge. Den gennemsnitlige eksponering hos alle adalimumab-patienter var 762 dage. Gennem alle 3 studier brugte patienterne topikal antiseptisk vask dagligt.

#### Klinisk respons

Reduktion af inflammatoriske læsioner og forebyggelse af forværring af abscesser og suppurerende fistler blev evalueret ved hjælp af "Hidradenitis Suppurativa Clinical Response" (HiSCR; mindst 50 %

reduktion i det totale antal abscesser og inflammatoriske noduli og uden stigning i antallet af abscesser og suppurerende fistler i forhold til baseline). Reduktion i HS-relateret hudsmerte blev evalueret ved hjælp af en numerisk vurderingsskala hos patienter, som gik ind i studiet med start-basescore på 3 eller højere på en skala med 11 trin.

En signifikant større andel af patienterne, som fik behandling med adalimumab sammenlignet med placebo, opnåede HiSCR ved uge 12. En signifikant større andel af patienterne i HS-II-studiet oplevede et klinisk relevant fald i HS-relateret hudsmerte (se tabel 19) ved uge 12. Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

**Tabel 19. Effektræsultater ved uge 12, HS-Studie I og II**

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentlig
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30 % reduktion af hudsmertes <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Blandt alle randomiserede patienter.

<sup>b</sup> Blandt patienter med evaluering af HS-relateret hudsmerte ≥ 3 ved baseline, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig.

Behandling med adalimumab 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Cirka dobbelt så stor en andel af patienter i placebogruppen i forhold til adalimumab-gruppen oplevede forværring af abscesser (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %) i de første 12 uger af HS-studie I og II.

Sammenlignet med placebo blev der ved uge 12 påvist større forbedringer i forhold til baseline i hudspecifik sundhedsrelateret livskvalitet målt ved "Dermatology Life Quality Index" (DLQI; HS-studie I og II), global patienttilfredshed med lægemiddelbehandlingen målt ved "Treatment Satisfaction Questionnaire – medication" (TSQM; HS-studie I og II) og fysisk helbred målt ved "physical component summary score" af SF-36 (HS-studie I).

Hos patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte med ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (se tabel 20).

**Tabel 20.**

**Andel af patienter<sup>a</sup>, der opnåede HiSCR<sup>b</sup> i uge 24 og 36 efter behandlingsomfordelingen fra ugentlig adalimumab i uge 12**

	Placebo (behandlingen afbrydes) N = 73	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 70	Adalimumab 40 mg ugentlig N = 70
Uge 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Uge 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.

<sup>b</sup> Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondenter.

Blandt patienter, der som minimum var delvise respondenter ved uge 12, og som fik fortsat ugentlig adalimumab-behandling, var HiSCR-raten 68,3 % ved uge 48 og 65,1 % ved uge 96. Længere tids behandling med adalimumab 40 mg ugentlig i 96 uger viste ingen nye sikkerhedsfund.

Blandt patienter, som fik afbrudt behandlingen med adalimumab ved uge 12 i HS-studie I og II, var HiSCR-raten 12 uger efter genoptagelse af behandling med adalimumab 40 mg ugentlig tilbage på samme niveau som før behandlingsafbrydelsen (56,0 %).

#### *Crohns sygdom,*

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler var tilladte, og 80 % af patienterne fortsatte med at få mindst et af disse lægemidler.

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI  $< 150$ ) blev undersøgt i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til én af fire behandlingsgrupper: placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede, eller som var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-respondenter blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Opretholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter ublindt 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge eller placebo gennem hele studieforløbet på 56 uger. Patienter med klinisk respons (nedgang i CDAI  $\geq 70$ ) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 21 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

**Tabel 21. Induktion af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)**

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

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af andelen for adalimumab vs. placebo

\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

Der sås sammenlignelige remissionsrater ved uge 8 for induktionsregimerne på 160/80 mg og 80/40 mg, men bivirkninger var hyppigere i gruppen med 160/80 mg.

I CD-studie III havde 58 % (499/854) af patienterne klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48 % tidligere været eksponeret for andre TNF-antagonister. Rater for opretholdelse af remission og respons er vist i tabel 22. Raterne for klinisk remission forblev forholdsvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksponering.

I uge 56 var sygdomsrelaterede indlæggelser og operationer reduceret statistisk signifikant med adalimumab sammenlignet med placebo.

**Tabel 22. Opretholdelse af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)**

	Placebo	40 mg adalimumab hver anden uge	40 mg adalimumab hver uge
<b>Uge 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisk respons (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienter i steroid-fri remission i $\geq 90$ dage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Uge 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinisk remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisk respons (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienter i steroid-fri remission i $\geq 90$ dage <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\*\* p < 0,001 for parvise sammenligninger af andelen for adalimumab vs. placebo

\*\* p < 0,02 for parvise sammenligninger af andelen for adalimumab vs. placebo

<sup>a</sup> Af de patienter, der fik kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i adalimumab-vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienterne i placebogruppen. Disse resultater tyder på, at nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, har fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling til og med uge 12. Behandling efter uge 12 resulterede ikke i signifikant flere respondenter (se pkt. 4.2).

117/276 patienter fra CD-studie I og 272/777 patienter fra CD-studie II og III blev fulgt gennem mindst 3 års ublindet adalimumab-behandling. Henholdsvis 88 og 189 patienter fortsatte med at være i klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdsvis 102 og 233 patienter.

### Livskvalitet

I CD-studie I og CD-studie II blev der i uge 4 opnået statistisk signifikante forbedringer i totalscoren på det sygdomsspecifikke spørgeskema vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ) hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede grupper sammenlignet med placebogruppen.

### *Colitis ulcerosa*

Sikkerheden og virkningen af gentagne doser adalimumab blev undersøgt hos voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på 2 til 3) i randomiserede, dobbeltblinde placebokontrollerede studier.

I studie UC-I blev 390 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2 eller 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2 eller 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge adalimumab-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score  $\leq 2$  uden nogen subscore  $> 1$ ) blev vurderet i uge 8.

I studie UC-II fik 248 patienter 160 mg adalimumab i uge 0, 80 mg i uge 2 og derefter 40 mg hver anden uge, og 246 patienter fik placebo. De kliniske resultater blev vurderet for induktion af remission i uge 8 og for opretholdelse af remission i uge 52.

I forhold til placebo opnåede en statistisk signifikant større procentdel af de patienter, der blev induceret med 160/80 mg adalimumab, klinisk remission i uge 8 i studie UC-I (henholdsvis 18 % og

9 %, p = 0,031) og i studie UC-II (henholdsvis 17 % og 9 %, p = 0,019). I studie UC-II var 21/41 (51 %) af de adalimumab-behandlede patienter, der var i remission i uge 8, også i remission i uge 52.

Resultater fra den samlede UC-II studiepopulation er vist i tabel 23.

**Tabel 23. Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II (procentdel af patienter)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg hver anden uge
<b>Uge 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remission	9 %	17 %*
Slimhindeheling	15 %	25 %*
Steroid-fri remission i $\geq 90$ dage <sup>a</sup>	6 %	13 %*
<b>Uge 8 og 52</b>	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
Opretholdt respons	12 %	24 %**
Opretholdt remission	4 %	8 %*
Opretholdt slimhindeheling	11 %	19 %*

Klinisk remission er Mayo-score  $\leq 2$  uden nogen subscore  $> 1$ ;

Klinisk respons er fald fra baseline i Mayo-score på  $\geq 3$  point og  $\geq 30$  % samt et fald i rektalblødning-subscore (RBS) på  $\geq 1$  eller en absolut RBS på 0 eller 1;

\* p < 0,05 for adalimumab versus placebo ved parvis sammenligning af andelene

\*\* p < 0,001 for adalimumab versus placebo ved parvis sammenligning af andelene

<sup>a</sup> Af de patienter, der fik kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som havde et respons ved uge 8, var 47 % i respons, 29 % var i remission, 41 % havde slimhindeheling, og 20 % var i steroid-fri remission i  $\geq 90$  dage ved uge 52.

Omkring 40 % af patienterne i studie UC-II havde tidligere haft mislykket anti-TNF-behandling med infliximab. Effekten af adalimumab var nedsat hos disse patienter sammenlignet med anti-TNF-naive patienter. Blandt de patienter, som tidligere havde haft mislykket anti-TNF-behandling, opnåede 3 % på placebo og 10 % på adalimumab remission i uge 52.

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et ublindt langvarigt forlængelsesstudie (UC III). Efter 3 års behandling med adalimumab fortsatte 75 % (301/402) med at være i klinisk remission i henhold til partiel Mayo-score.

### Indlæggelser

I løbet af 52 uger i studierne UC-I og UC-II blev der observeret lavere forekomst af indlæggelser af enhver årsag samt UC-relaterede indlæggelser i adalimumab-behandlingsarmen sammenlignet med placebo-armen. Antallet af indlæggelser af enhver årsag var 0,18 pr. patientår i adalimumab-gruppen versus 0,26 pr. patientår i placebogruppen, og de tilsvarende tal for UC-relaterede indlæggelser var 0,12 pr. patientår versus 0,22 pr. patientår.

### Livskvalitet

I studie UC-II resulterede behandling med adalimumab i forbedringer i scoren på spørgeskemaet vedrørende inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ).

### Uveitis

Adalimumabs sikkerhed og effekt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og diffus uveitis, eksklusive patienter med isoleret anterior uveitis. Patienterne fik placebo



eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var tilladte.

Studie UV I undersøgte 217 patienter med aktiv uveitis på trods af behandling med kortikosteroid (oral prednison i doser fra 10 til 60 mg/dag). Ved studiestart fik alle patienter en standarddosis af prednison på 60 mg/dag i 2 uger efterfulgt af en obligatorisk nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid ved uge 15.

Studie UV II undersøgte 226 patienter med inaktiv uveitis, hvor kronisk kortikosteroidbehandling (oral prednison 10 til 35 mg/dag) ved baseline var nødvendig for at kontrollere sygdommen. Efterfølgende fulgte patienterne en obligatorisk nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid i uge 19.

Det primære effektmål i begge studier var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som et multipelt sammensat endepunkt bestående af inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC-cellegrad), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

Patienter, som gennemførte studierne UV I og UV II, var egnede til inklusion i et ukontrolleret langtidsforlængelsestudie med en oprindeligt planlagt varighed på 78 uger. Patienterne fik lov til at fortsætte med forsøgsmedicinen også efter uge 78, indtil de kunne få adgang til adalimumab.

#### Klinisk respons

Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab versus patienter, som fik placebo (se tabel 24). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt versus placebo (se figur 2).

**Tabel 24. Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II**

Analyse Behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Gennemsnitlig tid til behandlingssvigt (måned)	HR <sup>a</sup>	CI 95 % for HR <sup>a</sup>	P-værdi <sup>b</sup>
<b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i Studie UV I</b>						
Primær analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
<b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i Studie UV II</b>						
Primær analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39- 0,84	0,004

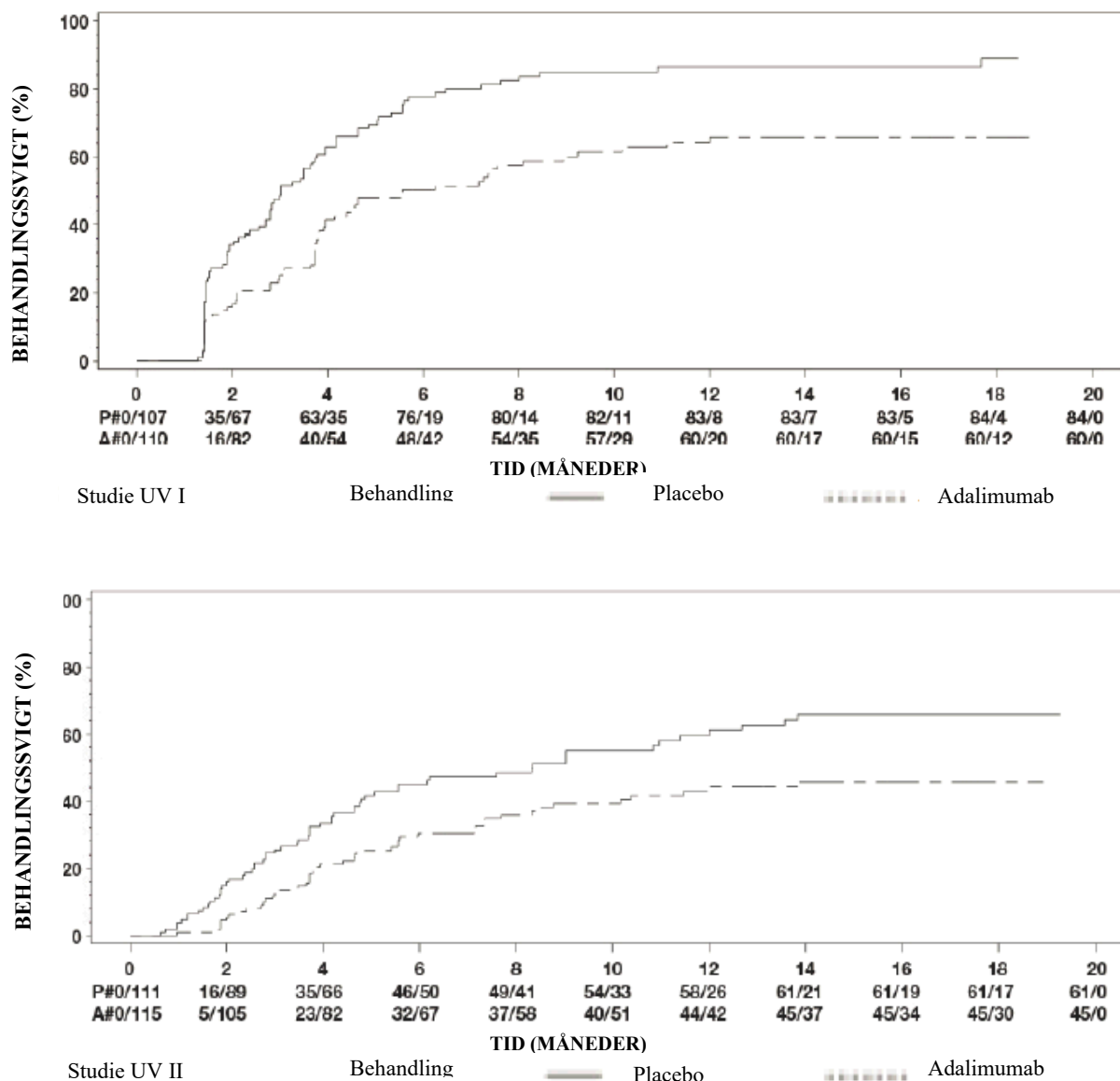
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (studie UV I) eller i eller efter uge 2 (studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censureret på tidspunktet for frafald.

<sup>a</sup> HR af adalimumab vs. placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

<sup>b</sup> 2-sidet *p*-værdi fra log rank-test.

<sup>c</sup> NE = ikke estimerbar. Færre end halvdelen af risikopatienterne havde en hændelse.

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurver, der opsummerer tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller uge 2 (Studie UV II)**



Note: P# = Placebo (antal hændelser/antal med risiko); A# = Adalimumab (antal hændelser/antal med risiko).

I studie UV I blev en statistisk signifikant forskel til fordel for adalimumab versus placebo observeret for alle komponenter for behandlingssvigt. I studie UV II blev en statistisk signifikant forskel kun set for synsstyrke-komponenten, men de andre komponenter var numerisk til fordel for adalimumab.

Af de 424 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studie UV I og UV II, blev 60 patienter anset for ikke egnede (f.eks. på grund af afvigelser eller på grund af komplikationer sekundært til diabetisk retinopati, på grund af operation for grå stær eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære effektanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 evaluerbare patienter (74 %) 78 uger med ublindt adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3 %) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC-cellegrad  $\leq 0,5+$ , VH-grad  $\leq 0,5+$ ) med en samtidig steroiddosis  $\leq 7,5$  mg pr. dag, og 178 (66,2 %) var både steroid-fri og inaktive. BCVA blev enten forbedret eller opretholdt (forringelse  $< 5$  bogstaver) i 88,6 % af øjnene i uge 78. Data ud over uge 78 var generelt i overensstemmelse med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Generelt gælder det, at blandt de patienter, der afbrød studiet, blev 18 % afbrudt på grund af bivirkninger og 8 % på grund af utilstrækkeligt respons på adalimumab-behandling.

## Livskvalitet

I begge kliniske studier blev patient-rapporterede resultater angående synsrelateret funktion målt ved anvendelse af NEI VFQ-25. Adalimumab havde numerisk en fordel ved de fleste af underscorerne med statistisk signifikante gennemsnitlige forskelle i generelt syn, okulær smerte, nærsyn, mental sundhed og totalscore i studie UV I og for generelt syn og mental sundhed i studie UV II. For synsrelaterede effekter havde adalimumab ikke numerisk en fordel ved farvesyn i studie UV I og ved farvesyn, perifert syn og nærsyn i studie UV II.

## Immunogenicitet

Der kan udvikles adalimumab-antistoffer under behandling med adalimumab. Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelsen af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

## Pædiatrisk population

### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

### *Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to studier (pJIA I og II) hos børn med aktiv polyartikulær eller polyartikulært forløb af juvenil idiopatisk artrit, som havde en række forskellige JIA-typer (hyppigst reumatoid-faktor-negativ eller -positiv polyartrit og udvidet oligoartrit).

### pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser NSAID og/eller prednison ( $\leq 0,2$  mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag). I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m<sup>2</sup> op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i tabel 25.

**Tabel 25. Fordeling af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase**

Aldersgruppe	Antal patienter ved <i>baseline</i> n (%)	Minimums-, median- og maksimumsdosis
4-7 år	31 (18,1)	10, 20 og 25 mg
8-12 år	71 (41,5)	20, 25 og 40 mg
13-17 år	69 (40,4)	25, 40 og 40 mg

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i yderligere 32 uger eller indtil opblussen af sygdommen. Kriterier for opblussen af sygdommen var defineret som en forværring på  $\geq 30$  % i forhold til *baseline* af  $\geq 3$  ud af 6 pædiatriske ACR-hovedkriterier,  $\geq 2$  aktive led og en forbedring på  $> 30$  % i højst 1 af de 6 kriterier. Efter 32 uger eller ved opblussen af sygdommen var patienterne egnede til inklusion i den åbne forlængelsesfase.

**Tabel 26. Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet**

Stratum	MTX		Uden MTX	
<b>Fase</b>				
Åben indkøringsfase 16 uger				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Resultater af effekt				
Dobbeltblindet 32 uger	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Opblussen af sygdom ved slutningen af de 32 uger <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mediantid til opblussen af sygdom	> 32 uger	20 uger	> 32 uger	14 uger

<sup>a</sup> Pædiatriske ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

Blandt de patienter, som responderede ved uge 16 (n = 144), blev pædiatrisk ACR 30/50/70/90-responser opretholdt i op til seks år i den åbne forlængelsesfase hos dem, der fik adalimumab gennem hele studiet. I alt blev 19 forsøgspersoner, heraf 11 fra *baseline*-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra *baseline*-aldersgruppen 13 til 17 år, behandlet i 6 år eller mere.

Det samlede respons var generelt bedre, og færre patienter udviklede antistoffer, når de blev behandlet med kombinationen adalimumab og MTX sammenlignet med adalimumab alene. I betragtning af disse resultater anbefales adalimumab til anvendelse i kombination med MTX og til anvendelse som monoterapi til patienter, som ikke egner sig til behandling med MTX (se pkt. 4.2).

#### pJIA II

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label, multicenterstudie med 32 børn (2 - <4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til svært aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik Humira 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som en enkelt dosis via subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

Ved uge 12 og uge 24 var pædiatrisk ACR 30-respons henholdsvis 93,5 % og 90,0 % ved anvendelse af observerede data. Andelen af patienter med pædiatrisk ACR 50/70/90 ved uge 12 og uge 24 var henholdsvis 90,3 %/61,3 %/38,7 % og 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Blandt de børn, som responderede (pædiatrisk ACR 30) ved uge 24 (n = 27 ud af 30 patienter), blev pædiatrisk ACR 30-respons opretholdt i op til 60 uger i åben-label-fasen hos de patienter, som fik adalimumab gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

#### Entesopati-relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati-relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg hver anden uge subkutan i op til yderligere 192 uger. Det primære endepunkt var den procentvise ændring i antallet af led med aktiv artrit (hævelse, som ikke skyldes deformitet, eller led med tab af bevægelse plus smerte og/eller ømhed) fra *baseline* til uge 12, som blev opnået med et mediant fald på -62,6 % (median procentvis ændring -88,9 %) hos patienter i adalimumab-gruppen

sammenlignet med et fald på -11,6 % (median procentvis ændring -50,0 %) hos patienter i placebo-gruppen. Forbedring i antallet af led med aktiv artrit blev opretholdt i den åbne del i 156 uger for 26 ud af 31 (84 %) patienter i adalimumab-gruppen, som forblev i studiet. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesitis, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR 50-respons og pædiatrisk ACR 70-respons.

#### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*Physician's Global Assessment*)  $\geq 4$  eller  $> 20$  % BSA (*body surface area*)-involvering eller  $> 10$  % BSA-involvering med meget tykke læsioner eller PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 20$  eller  $\geq 10$  med klinisk relevante manifestationer i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

Patienterne fik adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge (op til 40 mg), 0,4 mg/kg hver anden uge (op til 20 mg) eller methotrexat 0,1-0,4 mg/kg ugentlig (op til 25 mg). Ved uge 16 havde flere af patienterne, som var randomiseret til adalimumab 0,8 mg/kg, positivt effektrespons (f.eks. PASI 75) end dem, der var randomiseret til 0,4 mg/kg hver anden uge eller methotrexat.

**Tabel 27. Virkningsresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis**

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg hver</b> <b>anden uge</b> <b>N = 38</b>
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Clear/minimal <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = methotrexat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Patienter, som opnåede PASI 75 og PGA *clear* eller *minimal*, blev taget ud af behandling i op til 36 uger og monitoreret for tab af sygdomskontrol (dvs. forværring af PGA med mindst 2 enheder). Patienterne blev herefter genbehandlet med adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge i yderligere 16 uger, og responsraterne, som blev observeret under genbehandlingen, var sammenlignelige med responsraterne i den tidligere dobbeltblinde periode: PASI 75-respons på 78,9 % (15 ud af 19 forsøgspersoner) og PGA *clear* eller *minimal* på 52,6 % (10 ud af 19 forsøgspersoner).

PASI 75- og PGA *clear* eller *minimal* respons blev vedligeholdt i op til yderligere 52 uger uden nye sikkerhedsfund i den åbne del af studiet.

#### *Hidrosadenitis suppurativa hos unge*

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på den demonstrerede virkning og eksponerings-respons-forholdet hos voksne HS-patienter og sandsynligheden for, at sygdomsforløb, patofysiologi og mlægemedlets virkning i det væsentligste svarer til voksnes ved samme eksponeringsniveau. Sikkerheden af den anbefalede adalimumab-dosis i den unge HS-population er baseret på adalimumabs sikkerhedsprofil på tværs af indikationer hos både voksne og pædiatriske patienter ved samme eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

#### *Crohns sygdom hos børn*

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling med doser afhængige af legemsvægt ( $< 40$  kg eller  $\geq 40$  kg) er undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, klinisk studie med 192 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 (inklusive) år med

moderat til svær Crohns sygdom (CD), defineret som *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)-score > 30. Patienterne skulle have haft svigt af konventionel CD-behandling (inklusive et kortikosterkoid og/eller et immunmodulerende lægemiddel). Patienterne kunne også tidligere have mistet respons eller have været intolerante over for infliximab.

Alle patienter fik åben induktionsbehandling med doser baseret på deres *baseline*-legemsvægt: henholdsvis 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2 til patienter  $\geq 40$  kg og 80 mg henholdsvis 40 mg til patienter < 40 kg.

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lavdosis- eller standarddosis-vedligeholdelsesregimet, som vist i tabel 28.

**Tabel 28. Vedligeholdelsesregime**

Patientvægt	Lavdosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg hver anden uge	20 mg hver anden uge
$\geq 40$ kg	20 mg hver anden uge	40 mg hver anden uge

### Virkningsresultater

Studiets primære effektmål var klinisk remission ved uge 26, defineret som PCDAI-score  $\leq 10$ .

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra *baseline*) er vist i tabel 29. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 30.

**Tabel 29. Pædiatrisk CD-studie – PCDAI klinisk remission og respons**

	Standarddosis 40/20 mg hver anden uge N = 93	Lavdosis 20/10 mg hver anden uge N = 95	P-værdi*
<b>Uge 26</b>			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Uge 52</b>			
Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

\* p-værdi for sammenligning af standarddosis *versus* lavdosis.

**Tabel 30. Pædiatrisk CD-studie – Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler**

	Standarddosis 40/20 mg hver anden uge	Lavdosis 20/10 mg hver anden uge	P-værdi <sup>1</sup>
<b>Seponering af kortikosteroider</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Seponering af immunmodulerende midler<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Uge 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Remission af fistler<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Uge 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uge 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-værdi for sammenligning af standarddosis *versus* lavdosis.

<sup>2</sup> immunmodulerende lægemidler kunne kun seponeres ved eller efter uge 26 efter investigators skøn, hvis

---

patienten opfyldte det kliniske responskriterium.

<sup>3</sup> defineret som lukning af alle fistler, som var åbne ved *baseline*, ved mindst 2 på hinanden følgende besøg efter *baseline*-besøget.

Statistisk signifikant øgning (forbedring) fra *baseline* til uge 26 og 52 i Body Mass Index og højdevækst blev set i begge behandlingsgrupper.

Statistisk og klinisk signifikante forbedringer fra *baseline* i livskvalitetsparametre (inklusive IMPACT III) blev også set i begge behandlingsgrupper.

Ethundrede patienter (n = 100) fra det pædiatriske Crohn-studie fortsatte i langtidsbehandling i et åbent forlængelsesstudie. Efter 5 års adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) af de 50 patienter, som stadig var i studiet, fortsat i klinisk remission, og 92,0 % (46/50) af patienterne havde fortsat klinisk respons i henhold til PCDAI.

### *Pædiatrisk colitis ulcerosa*

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 93 pædiatriske patienter fra 5 til 17 år med moderat til svær colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på 2 til 3 points, bekræftet ved centralt aflæst endoskopi), som havde utilstrækkeligt respons på eller intolerance over for konventionel behandling. Hos cirka 16 % af patienterne i studiet var tidligere behandling med anti-TNF mislykkedes. Patienter, der fik kortikosteroider ved indskrivningen, fik lov til at nedtrappe deres kortikosteroidbehandling efter uge 4.

I studiets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at få dobbeltblindet behandling med adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, som viste klinisk respons i henhold til partiel Mayo-score (PMS, defineret som et fald i PMS  $\geq 2$  point og  $\geq 30$  % fra *baseline*), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge, eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at få placebo, men de blev ikke inkluderet i den bekræftende virkningsanalyse.

Opblussen af sygdom blev defineret som en stigning i PMS på mindst 3 points (for patienter med PMS på 0 til 2 ved uge 8), mindst 2 point (for patienter med PMS på 3 til 4 ved uge 8) eller mindst 1 point (for patienter med PMS på 5 til 6 ved uge 8).

Patienter, der opfyldte kriterierne for opblussen af sygdom ved eller efter uge 12, blev randomiseret til at få en ny induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) eller en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) og fortsatte med at få deres respektive vedligeholdelsesdosisregime derefter.

### Virkningsresultater

Studiets to primære endepunkter var klinisk remission ifølge PMS (defineret som PMS  $\leq 2$  og ingen individuel subscore  $> 1$ ) ved uge 8 og klinisk remission ifølge FMS (fuld Mayo-score) (defineret som en Mayo-score  $\leq 2$  og ingen individuel subscore  $> 1$ ) ved uge 52 hos patienter, der opnåede klinisk respons ifølge PMS ved uge 8.

Kliniske remissionrater ifølge PMS ved uge 8 for patienter i hver af de dobbeltblindede adalimumab-induktionsgrupper er vist i tabel 31.

**Tabel 31. Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N = 47</b>
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6

Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet

Ved uge 52 blev klinisk remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8, klinisk respons ifølge FMS (defineret som et fald i Mayo-score  $\geq 3$  points og  $\geq 30$  % fra *baseline*) hos patienter med respons ved uge 8, slimhindeheling (defineret som Mayo-endoskopi-subscore  $\leq 1$ ) hos patienter med respons ved uge 8, klinisk remission ifølge FMS hos patienter med remission ved uge 8 og andelen af patienter med kortikosteroidfri remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8 vurderet hos patienter, der fik adalimumab i den dobbeltblindede dosis på maksimalt 40 mg hver anden uge (0,6 mg/kg) og vedligeholdelsesdosen på maksimalt 40 mg hver uge (0,6 mg/kg), (tabel 32).

**Tabel 32. Virkningsresultater ved 52 uger**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> maksimalt 40 mg hver uge N = 31</b>
Klinisk remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos patienter med PMS-respons ved uge 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slimhindeheling hos patienter med PMS-respons ved uge 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos patienter med PMS-remission ved uge 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge

<sup>c</sup> Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved *baseline*

Note: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non-respondere for uge 52-endepunkter

Yderligere eksplorative virkningsendepunkter omfattede klinisk respons ifølge Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (defineret som et fald i PUCAI  $\geq 20$  points fra *baseline*) og klinisk remission ifølge PUCAI (defineret som PUCAI  $< 10$ ) ved uge 8 og uge 52 (tabel 33).



**Tabel 33. Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI**

	Uge 8	
	Adalimumab <sup>a</sup> maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30	Adalimumab <sup>b,c</sup> maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N = 47
Klinisk remission ifølge PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uge 52	
	Adalimumab <sup>d</sup> maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	Adalimumab <sup>e</sup> maksimalt 40 mg hver uge N = 31
Klinisk remission ifølge PUCAI hos patienter med PMS-respons ved uge 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI hos patienter med PMS-respons ved uge 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis af adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge

<sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge

Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6

Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne

Note 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non-respondere for uge 52-endepunkter

Af de adalimumab-behandlede patienter, der fik ny induktionsbehandling i løbet af vedligeholdelsesperioden, opnåede 2/6 (33 %) klinisk respons ifølge FMS ved uge 52.

#### Livskvalitet

Der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer fra *baseline* i score for IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for pårørende for de grupper, der blev behandlet med adalimumab.

Der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i højdevækst for de grupper, der blev behandlet med adalimumab, og der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i kropsmasseindeks (BMI) for patienter på den høje vedligeholdelsesdosis på maksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uge.

#### Pædiatrisk uveitis

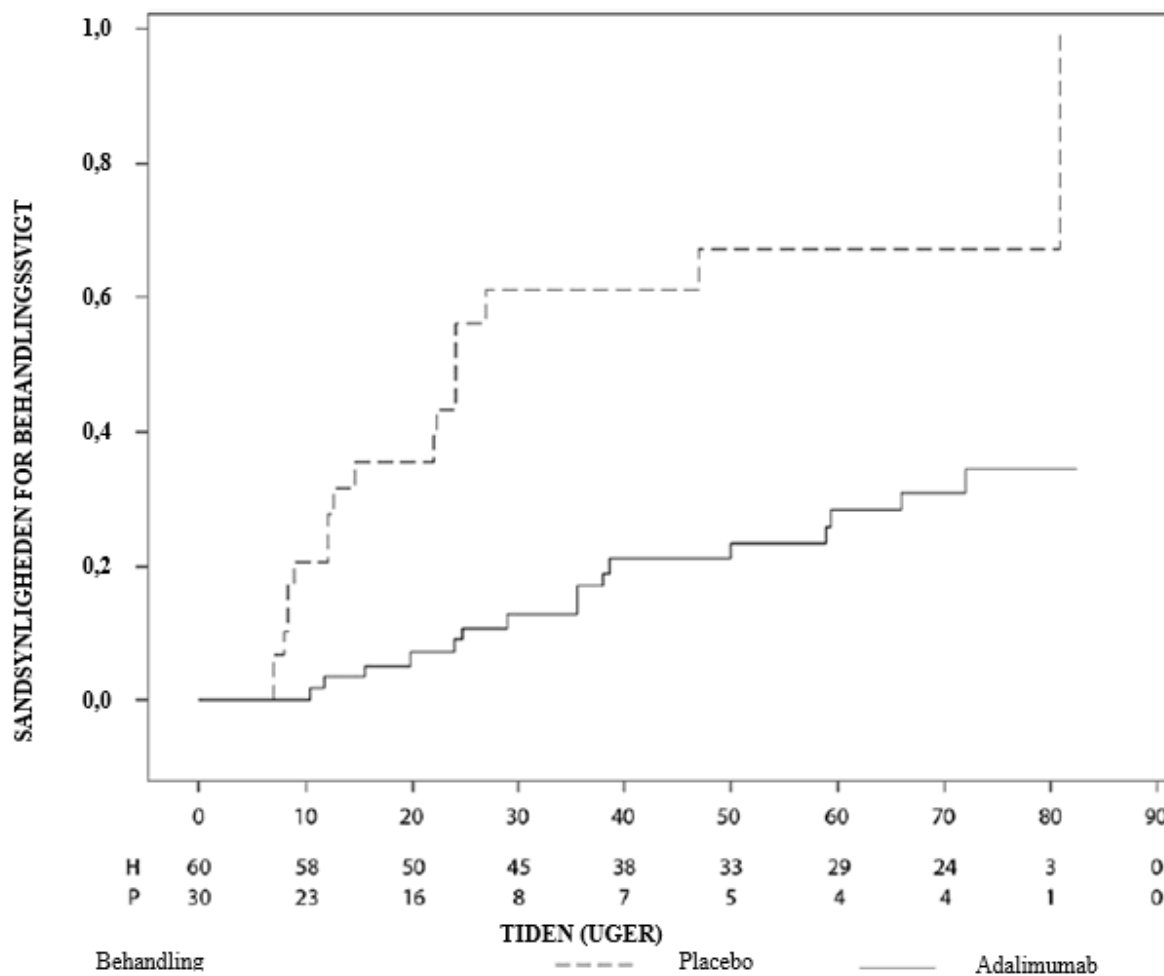
Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære over for mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo eller 20 mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis > 30 kg) hver anden uge i kombination med deres *baseline*-dosis af methotrexat.

Det primære endepunkt var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som en forværring eller vedvarende ikke-forbedret øjeninflammation eller delvist forbedret øjeninflammation med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, ikke-tilladt anvendelse af samtidig medicinering og afbrydelse af behandling i en udvidet tidsperiode.

### Klinisk respons

Adalimumab forsinkede tiden til behandlingssvigt signifikant sammenlignet med placebo (se figur 3,  $P < 0,0001$  fra log rank-test). Mediantiden til behandlingssvigt var 24,1 uge for patienter behandlet med placebo, mens mediantiden til behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab ikke var målbar, da mindre end halvdelen af disse patienter oplevede behandlingssvigt. Adalimumab nedsatte signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 % sammenlignet med placebo, som vist med *hazard ratio*'en ( $HR = 0,25$  [95 % CI: 0,12; 0,49]).

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurver, der opsummerer tid til behandlingssvigt i det pædiatriske uveitis studie**



Note: P = Placebo (antal med risiko); H = Adalimumab (antal med risiko).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisproportionale. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artrit-patienter var 31-96 % af serumkoncentrationen.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var de gennemsnitlige dalkoncentrationer ved steady state henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Dalkoncentrationen af adalimumab i serum ved steady state blev forøget omtrent proportionalt med dosis ved subkutan dosering af doser på 20, 40 og 80 mg hver anden uge og hver uge.

Efter administration af 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalt 40 mg) subkutan hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) med samtidig methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær JIA, som var 2 til < 4 år eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg, som blev doseret med adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup>, var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalt 40 mg) subkutan hver anden uge til patienter med entesopati-relateret artrit i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab i serum ved steady state (målt i uge 24) 8,8 ± 6,6 µg/ml for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge til voksne patienter med non-radiografisk aksial spondylarthritis var den gennemsnitlige (± SD) dalkoncentration ved steady state 8,0 ± 4,6 µg/ml ved uge 68.

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige steady state-dalkoncentration af adalimumab 5 µg/ml ved monoterapi-behandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

Efter subkutan administration af 0,8 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis var den gennemsnitlige dalkoncentration af adalimumab ved steady state 7,4 ± 5,8 µg/ml (± SD) (79 % CV).

Hos voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa blev der med en dosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2 opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 7 til 8 µg/ml ved uge 2 og uge 4. Den gennemsnitlige dalkoncentration ved steady state fra uge 12 til og med uge 36 var ca. 8 til 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg hver uge.

Adalimumab-eksponering hos unge HS-patienter blev estimeret ved anvendelse af populationsfarmakokinetisk modellering og simulering, baseret på farmakokinetik på tværs af indikationerne hos andre pædiatriske patienter (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos patienter med Crohns sygdom blev der med en støddosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab i uge 2 opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 5,5 µg/ml i induktionsperioden. Ved en støddosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev der opnået dalkoncentrationer af adalimumab i serum på ca. 12 µg/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dalniveauer på omtrent 7 µg/ml ved steady state blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var den ublindede adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standarddosis (40/20 mg hver anden uge) eller lavdosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres

legemsvægt. De gennemsnitlige dalkoncentrationer i serum ( $\pm$ SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  for patienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  for patienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

Hos patienter, som blev ved med at få deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige ( $\pm$ SD) adalimumab-dalkoncentration  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  for standarddosis-gruppen og  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  for lavdosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dalkoncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige ( $\pm$ SD) serumkoncentration af adalimumab  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg ugentlig) og  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en støddosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 dalkoncentrationer af adalimumab i serum på omkring 12  $\mu\text{g/ml}$  i induktionsperioden. Der blev observeret gennemsnitlige steady state-dalkoncentrationer på omkring 8  $\mu\text{g/ml}$  hos colitis ulcerosa-patienter, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

Efter subkutan administration af en legemsvægtbaseret dosering på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige dal-koncentration af adalimumab i serum ved *steady state*  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$  ved uge 52. For patienter, der fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge, var den gennemsnitlige dal-koncentration ( $\pm$ SD) af adalimumab i serum ved *steady state*  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$  ved uge 52.

Hos voksne patienter med uveitis resulterede en støddosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab hver anden uge fra uge 1 i en gennemsnitskoncentration på ca. 8-10  $\mu\text{g/ml}$  ved steady state.

Adalimumab-eksponering hos pædiatriske uveitis-patienter blev estimeret ved anvendelse af populationsfarmakokinetisk modellering og simulering, baseret på farmakokinetik på tværs af indikationerne hos andre pædiatriske patienter (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Der foreligger ingen kliniske eksponeringsdata for brugen af en støddosis hos børn  $< 6$  år. De estimerede eksponeringer indikerer, at en støddosis i fravær af methotrexat kan føre til en initial stigning i systemisk eksponering.

Populationsfarmakokinetisk og farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering viser sammenlignelig adalimumab-eksponering og virkning hos patienter behandlet med 80 mg hver anden uge, når der sammenlignes med 40 mg hver uge (herunder voksne patienter med RA, HS, UC, CD eller psoriasis, unge patienter med HS og pædiatriske patienter  $\geq 40$  kg med CD og UC).

#### Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

Der er fundet en eksponering-respons-sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50-respons på basis af data fra kliniske studier med patienter med JIA (pJIA og ERA). Den plasmakoncentration af adalimumab, som tilsyneladende giver 50 % maksimal sandsynlighed for PedACR 50-respons (EC50), var 3  $\mu\text{g/ml}$  (95 % CI: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Der er fundet eksponering-respons-sammenhæng hos pædiatriske patienter med svær kronisk plaque-psoriasis mellem adalimumab-koncentration og virkning for henholdsvis PASI 75 og PGA "clear" eller "minimal". PASI 75 og PGA "clear" eller "minimal" steg med stigende adalimumab-koncentration, begge med sammenlignelig tilsyneladende EC50 på omkring 4,5  $\mu\text{g/ml}$  (henholdsvis 95 % CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

#### Elimination

Populationsfarmakokinetiske analyser med data fra flere end 1.300 RA-patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for

vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab. Serumniveaue af frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer.

### Nedsat lever- og nyrefunktion

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter enkelte doser, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Et embryoføtal udviklingstoksicitets-/perinatalt udviklingsstudie hos cynomolgusaber med 0,30 og 100 mg/kg (9-17 aber/gruppe) viste ingen tegn på fosterskader på grund af adalimumab. Hverken karcinogenicitetsstudier eller standardvurdering af fertilitet og postnatal toksicitet blev udført med adalimumab, da der ikke findes passende modeller for et antistof med begrænset krydsreaktivitet over for gnaver-TNF og til udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrochloridmonohydrat  
Saccharose  
Edetatdinatriumdihydrat  
L-methionin  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8°C). Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

En enkelt fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen med Amsparity kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 30 °C i en periode på op til 30 dage. Injektionssprøjten eller pennen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 30-dages perioden.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) til engangsbrug med stempelprop (chlorobutylgummi) og kanyler med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger med:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter; hver fyldt injektionssprøjte er i en blisterpakning.
- 2 fyldte injektionssprøjter (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter; hver fyldt injektionssprøjte er i en blisterpakning.
- 4 fyldte injektionssprøjter (0,8 ml steril opløsning) med 4 alkoholservietter; hver fyldt injektionssprøjte er i en blisterpakning.
- 6 fyldte injektionssprøjter (0,8 ml steril opløsning) med 6 alkoholservietter; hver fyldt injektionssprøjte er i en blisterpakning.

#### Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangspen til patientbrug indeholdende en fyldt injektionssprøjte. Sprøjten indeni pennen er lavet af type I-glas med stempelprop (chlorobutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger med:

- 1 fyldt pen (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.
- 2 fyldte penne (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.
- 4 fyldte penne (0,8 ml steril opløsning) med 4 alkoholservietter.
- 6 fyldte penne (0,8 ml steril opløsning) med 6 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

##### Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

##### Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008  
EU/1/19/1415/009  
EU/1/19/1415/010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

13. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**



**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burt Road  
Andover, MA 01810  
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Patientkortet (voksne og børn) indeholder følgende hovedelementer

- infektioner, inklusive tuberkulose
- cancer
- problemer med nervesystemet
- vaccinationer

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,4 ml injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning  
2 fyldte injektionssprøjter  
2 alkoholservietter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Til pædiatrisk anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Amsparity 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**TEKST PÅ BAKKENS BAGSIDE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

Kun til engangsbrug.

Til pædiatrisk anvendelse

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**SPRØJTEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Amsparity 20 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

20 mg/0,4 ml

**6. ANDET**



## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### YDRE KARTON

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning  
adalimumab

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Et 0,8 ml hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. [Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.](#)

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Injektionsvæske, opløsning](#)

Indeholder 2 æsker. Hver æske er kun til en enkelt injektion.

**Hver æske indeholder:**

- 1 hætteglas
- 1 steril injektionssprøjte
- 1 steril kanyle
- 1 steril hætteglasadapter
- 2 alkoholservietter

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Til pædiatrisk anvendelse

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Et 0,8 ml hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. **Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Injektionsvæske, opløsning**

1 hætteglas  
1 steril injektionssprøjte  
1 steril kanyle  
1 steril hætteglasadapter  
2 alkoholservietter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Til pædiatrisk anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANDET**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE KARTON**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. **Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.**

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Injektionsvæske, opløsning**

1 fyldt injektionssprøjte

2 alkoholservietter

**2 fyldte injektionssprøjter**

2 alkoholservietter

**4 fyldte injektionssprøjter**

4 alkoholservietter

**6 fyldte injektionssprøjter**

6 alkoholservietter

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1416/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Amsparity 40 mg



## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**TEKST PÅ BAKKENS BAGSIDE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

Kun til engangsbrug.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**SPRØJTEETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Amsparity 40 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

40 mg/0,8 ml

**6. ANDET**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### YDRE KARTON

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
adalimumab

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En fyldt 0,8 ml pen indeholder 40 mg adalimumab.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. [Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.](#)

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

2 alkoholservietter

2 fyldte penne

2 alkoholservietter

4 fyldte penne

4 alkoholservietter

6 fyldte penne

6 alkoholservietter

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008  
EU/1/19/1415/009  
EU/1/19/1415/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Amsparity 40 mg

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET PÅ PEN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Amsparity 40 mg injektion  
adalimumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

40 mg/0,8 ml

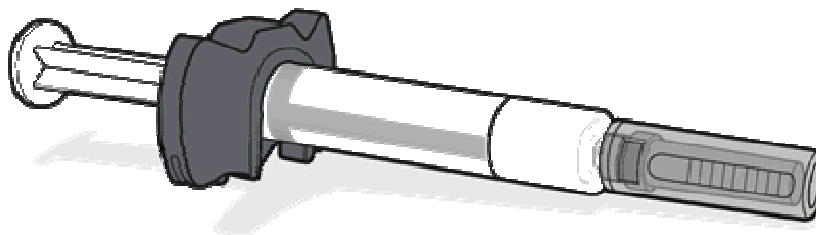
**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Amsparity 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab



▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Dit barns læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under dit barns behandling med Amsparity. Opbevar dette patientkort på dig eller på dit barn.
- Spørg barnets læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at bruge Amsparity
3. Sådan skal du bruge Amsparity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Amsparity indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på kroppens immunforsvar hos dit barn.

Amsparity er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Pædiatrisk entesopati-relateret artrit
- Pædiatrisk plaque-psoriasis
- Pædiatrisk Crohns sygdom
- Pædiatrisk uveitis

Det aktive stof i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Adalimumab bindes til et andet protein (kaldet tumornekrosefaktor eller TNF- $\alpha$ ), som er involveret i immunforsvarssystemet og er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme, der er

nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF- $\alpha$  blokerer Amsparity for dets virkning og reducerer betændelsen ved disse sygdomme.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, som sædvanligvis først ses i barndommen.

Amsparity bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år. Dit barn kan først behandles med andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity til behandling af hans/hendes polyartikulære juvenile idiopatiske artrit.

### Pædiatrisk entesopati-relateret artrit

Pædiatrisk entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk lidelse i leddene og de steder, hvor senerne hæfter til knoglerne.

Amsparity bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6 til 17 år. Dit barn kan først behandles med andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity til behandling af hans/hendes entesopati-relaterede artrit.

### Pædiatrisk plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en inflammatorisk hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, der fører til øget produktion af hudceller.

Amsparity bruges til at behandle svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem medicin, der påføres huden, og behandlinger med UV-lys, enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

### Pædiatrisk Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Amsparity bruges til at behandle Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6-17 år.

Hvis dit barn har Crohns sygdom, vil barnet først få anden medicin. Hvis dit barn ikke reagerer godt nok på denne medicin, vil dit barn få Amsparity til reduktion af sygdomstegn og symptomer på barnets Crohns sygdom.

### Pædiatrisk uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Amsparity virker ved at reducere denne betændelse.

Amsparity bruges til at behandle børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, som påvirker forreste del af øjet.

Dit barn kan først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

## 2. Det skal du vide, før dit barn begynder at bruge Amsparity

### Brug ikke Amsparity

- hvis dit barn er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis dit barn har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner forbundet med et svækket immunsystem). Det er vigtigt, at du informerer barnets læge, hvis dit barn har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se "Advarsler og forsigtighedsregler").
- hvis dit barn lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se "Advarsler og forsigtighedsregler").

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt barnets læge eller apotekspersonalet, før barnet bruger Amsparity.

Det er vigtigt, at du og dit barns læge registrerer handelsnavnet og batchnummeret på dit barns medicin.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis dit barn får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Amsparity, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

#### Infektioner

- Hvis dit barn har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte barnets læge, før dit barn begynder at bruge Amsparity. Kontakt barnets læge, hvis du er i tvivl.
- Infektioner hos dit barn kan opstå lettere under behandling med Amsparity. Risikoen kan stige, hvis dit barn har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektiøse organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Dit barns læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

#### Tuberkulose (TB)

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil barnets læge undersøge dit barn for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Amsparity påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af barnets sygdomshistorie og relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit barns patientkort.
- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis dit barn nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis dit barn har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis dit barn har aktiv tuberkulose, må barnet ikke bruge Amsparity.
- Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selvom dit barn har fået behandling for at forebygge tuberkulose.

- Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

### Rejse/tilbagevendende infektion

- Fortæl dit barns læge, hvis dit barn har boet eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose er endemiske (findes).
- Fortæl lægen, hvis dit barn har haft gentagne infektioner eller andre tilstande, der forøger risikoen for infektioner.
- Du og dit barns læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens dit barn er i behandling med Amsparity. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis dit barn får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Hepatitis B

- Fortæl lægen, hvis dit barn er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis han/hun har aktiv HBV eller, hvis du tror, barnet kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dit barn for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infektion hos personer, der bærer virussen. I sjældne tilfælde, specielt hvis dit barn tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### Operation eller tandbehandling

- Hvis dit barn skal opereres eller have tandbehandling, skal du fortælle lægen, at barnet får Amsparity. Dit barns læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

### Demyeliniserende sygdom

- Hvis dit barn har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om dit barn skal have eller fortsætte med at få Amsparity. Fortæl straks barnets læge, hvis dit barn får symptomer som ændringer af synet, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

### Vaccination

- Visse vacciner indeholder levende, men svækkede former for sygdomsforårsagende bakterier eller vira, der kan forårsage infektioner, og må ikke gives under behandling med Amsparity. Tal med dit barns læge, før dit barn får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Amsparity. Hvis dit barn har fået Amsparity, mens hun var gravid, kan hendes spædbarn have en højere risiko for at få en infektion i op til omkring fem måneder efter den sidste Amsparity-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at barnet fik Amsparity under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår spædbarnet bør vaccineres.

### Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis dit barn har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Amsparity, skal status for hans/hendes hjerteinsufficiens følges nøje af dit barns læge. Hvis han/hun udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte lægen øjeblikkeligt.

### Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis dit barn får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til lægen. Dit barns læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

### Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos børn og voksne, som tager adalimumab eller andre TNF- $\alpha$ -hæmmere. Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræfttyper, der påvirker blodceller og knoglemarv). Når dit barn tager Amsparity, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl dit barns læge, hvis dit barn får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Amsparity.
- Derudover er der set tilfælde af non-melanom-hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der ses nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til dit barns læge.
- Der har været tilfælde af andre kræftformer end lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF- $\alpha$ -hæmmer. Hvis dit barn har KOL eller ryger meget, bør du diskutere med dit barns læge, om behandling med en TNF- $\alpha$ -hæmmer er passende for dit barn.

### Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Amsparity resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl dit barns læge, hvis dit barn får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

### **Brug af anden medicin sammen med Amsparity**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Amsparity kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (for eksempel sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion bør dit barn ikke tage Amsparity sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Kombination af adalimumab samt andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med dit barns læge.

### **Graviditet og amning**

Dit barn bør overveje at bruge passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Amsparity.

Hvis dit barn er gravid, har mistanke, om at hun er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal hun spørge sin læge til råds, før hun tager dette lægemiddel.

Amsparity bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.

Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.

Amsparity kan anvendes under amning.

Hvis dit barn har fået Amsparity, mens hun var gravid, kan hendes spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at hun fik Amsparity under graviditeten, før spædbarnet får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Amsparity kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Dit barn kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo), og synsforstyrrelser efter at have taget Amsparity.

### Amsparity indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natrium-frit”.

## 3. Sådan skal du bruge Amsparity

Brug altid lægemidlet nøjagtig efter lægens, sygeplejerskes eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Amsparity til hver af de godkendte anvendelsesområder er angivet i nedenstående tabel. Dit barns læge kan udskrive Amsparity i en anden styrke, hvis dit barn har behov for en anden dosis.

Amsparity injiceres under huden (subkutan anvendelse).

<b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit</b>		
<b>Alder eller vægt</b>	<b>Hvor meget medicin, skal der tages, og hvor tit?</b>	<b>Bemærk</b>
Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

<b>Pædiatrisk entesopati-relateret artrit</b>		
<b>Alder eller vægt</b>	<b>Hvor meget medicin, skal der tages, og hvor tit?</b>	<b>Bemærk</b>
Børn og unge fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

<b>Plaque-psoriasis hos børn</b>		
<b>Alder eller vægt</b>	<b>Hvor meget medicin, skal der tages, og hvor tit?</b>	<b>Bemærk</b>
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere.  Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Ikke relevant
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg	Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere.  Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Ikke relevant

<b>Pædiatrisk Crohns sygdom</b>		
<b>Alder eller vægt</b>	<b>Hvor meget medicin, skal der tages, og hvor tit?</b>	<b>Bemærk</b>
Børn og unge fra 6 til 17 år, der vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg to uger senere.  Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg to uger senere.  Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Dit barns læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg to uger senere.  Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan lægen ordinere en startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg to uger senere.  Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Dit barns læge kan øge dosis til 20 mg hver uge.

<b>Pædiatrisk uveitis</b>		
<b>Alder eller vægt</b>	<b>Hvor meget medicin, skal der tages, og hvor tit?</b>	<b>Bemærk</b>
Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Dit barns læge kan også ordinere en startdosis på 40 mg, som administreres en uge før opstart af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Amsparity anbefales anvendt i kombination med methotrexat.

<b>Pædiatrisk uveitis</b>		
<b>Alder eller vægt</b>	<b>Hvor meget medicin, skal der tages, og hvor tit?</b>	<b>Bemærk</b>
Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Dit barns læge kan også ordinere en startdosis på 80 mg, som administreres en uge før opstart af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Amsparity anbefales anvendt i kombination med methotrexat.

### **Anvendelsesmåde og administrationsvej**

Amsparity indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Detaljerede anvisninger i, hvordan Amsparity injiceres, brugsanvisningen, er at finde i slutningen af denne indlægsseddel.**

### **Hvis du har brugt for meget Amsparity**

Hvis du ved et uheld injicerer dit barn med Amsparity hyppigere, end du bør, skal du ringe til dit barns læge eller apotekspersonalet og forklare, at dit barn har taget mere end, hvad der er ordineret. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at bruge Amsparity**

Hvis du glemmer at give dit barn en Amsparity-injektion, bør du injicere den næste dosis Amsparity, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

### **Hvis dit barn holder op med at bruge Amsparity**

Beslutningen om at stoppe med at bruge Amsparity skal diskuteres med barnets læge. Dit barns symptomer kan komme igen efter, at behandlingen er ophørt.

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Amsparity-injektion.

**Søg straks lægehjælp**, hvis du bemærker et af følgende tegn:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- besvær med at trække vejret eller synke;
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når barnet ligger ned, eller hævede fødder

**Kontakt dit barns læge så hurtigt som muligt**, hvis dit barn får følgende symptomer

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, svie ved vandladning, svækkelse eller træthed eller hoste;



- symptomer på nerveproblemer, såsom snurren, følelsesløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben;
- tegn på hudkræft, såsom en bule eller et åbent sår, som ikke vil hele;
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

De tegn og symptomer, der er beskrevet ovenfor, kan repræsentere bivirkningerne nedenfor, som er blevet observeret med adalimumab:

#### **Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe);
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse);
- hovedpine;
- mavesmerter;
- kvalme og opkastning;
- udslæt;
- smerter i muskler og led.

#### **Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza);
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm);
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild);
- øreinfektioner;
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår);
- infektioner i kønsvejene;
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (følelse af, at lokalet drejer rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en massiv hævelse med koaguleret blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalen;
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand);

- syrereflukssygdom;
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund);
- kløe;
- kløende udslæt;
- blå mærker;
- inflammation i huden (såsom eksem);
- fingernegle og tånegle knækker;
- øget svedtendens;
- hårtab;
- nye udbrud eller forværring af psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- nyreproblemer;
- brystmerter;
- ødem (væskeophobning i kroppen, som forårsager, at det berørte væv hæver);
- feber;
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker;
- forringet sårheling.

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske (usædvanlige) infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner), som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat;
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis);
- øjeninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis);
- kræfttyper, herunder kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom), og melanom (en type hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nerveskade);
- slagtilfælde;
- dobbeltsyn;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- hjertetilfælde;
- sækformet udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar;
- lungesygdom, som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation);
- blodprop i lungerne (lungeemboli);
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion);
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen;
- synkebesvær;
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet);
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (opbygning af fedt i levercellerne);
- nattesved;
- ar;
- unormal muskelnedbrydning;

- systemisk lupus erythematosus (en sygdom i immunsystemet, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer);
- søvnafbrydelser;
- impotens;
- inflammationer.

#### **Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv);
- alvorlig allergisk reaktion med shock;
- dissemineret sklerose;
- nerveforstyrrelser (såsom betændelse i synsnerven og Guillain-Barrés syndrom, som er en tilstand, der kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop);
- hjertestop;
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne);
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen);
- hepatitis (leverbetændelse);
- genopblussen af hepatitis B-infektion;
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem);
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis);
- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenzalignende symptomer og udslæt med blærer);
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner;
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme);
- lupus-lignende syndrom;
- angioødem (lokal hævelse af huden);
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt).

#### **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft);
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, giver ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

#### **Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymmer.

#### **Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal blodplader;
- forhøjet urinsyre i blodet;
- unormale blodmålinger af natrium;

- lave blodmålinger af calcium;
- lave blodmålinger af fosfat;
- højt blodsukker;
- høje blodmålinger af laktatdehydrogenase;
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet;
- lavt kalium i blodet.

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- forhøjede bilirubinmålinger (lever-relateret blodprøve).

**Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/blisterpakningen/æskens efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

### Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. under rejser), kan en enkelt fyldt injektionssprøjte med Amsparity opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en periode på højst 30 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal injektionssprøjten bruges inden for 30 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskab.

Du skal registrere den dato, hvor injektionssprøjten først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Amsparity indeholder:**

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

## Udseende og pakningsstørrelser

Amsparity 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte til børn er en steril opløsning af 20 mg adalimumab opløst i 0,4 ml injektionsvæske.

Amsparity fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte med en klar, farveløs til meget lysebrun opløsning af adalimumab.

Hver pakning indeholder 2 fyldte injektionssprøjter med Amsparity og 2 alkoholservietter.

Amsparity kan eventuelt fås i hætteglas, fyldte injektionssprøjter og og/eller fyldte penne.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## Fremstiller

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland:**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

## BRUGSANVISNING

Amsparity (adalimumab)  
20 mg

Fyldt enkelt dosis-injektionssprøjte til subkutan injektion

**Gem indlægssedlen. Disse anvisninger viser trinvis, hvordan du forbereder og giver en injektion.**

**Opbevar den fyldte injektionssprøjte med Amsparity i køleskabet ved en temperatur på 2-8 °C. Opbevar den fyldte injektionssprøjte med Amsparity i den originale æske indtil anvendelsen for at beskytte sprøjten mod direkte sollys.**

**Ved behov, f.eks. hvis du og dit barn rejser, kan du opbevare den fyldte injektionssprøjte med Amsparity ved stuetemperatur op til 30 °C i op til 30 dage.**

**Amsparity, injektionsmaterialer og al anden medicin skal opbevares utilgængeligt for børn.**

Amsparity til injektion udleveres i en fyldt engangssprøjte, der indeholder en enkelt dosis medicin. Forsøg **ikke** at give dit barn Amsparity-injektionen, før du har læst og forstået brugsanvisningen. Hvis barnets læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet beslutter, at du vil kunne give injektionerne med Amsparity til dit barn derhjemme, skal du modtage oplæring i, hvordan du klargør og injicerer Amsparity korrekt.

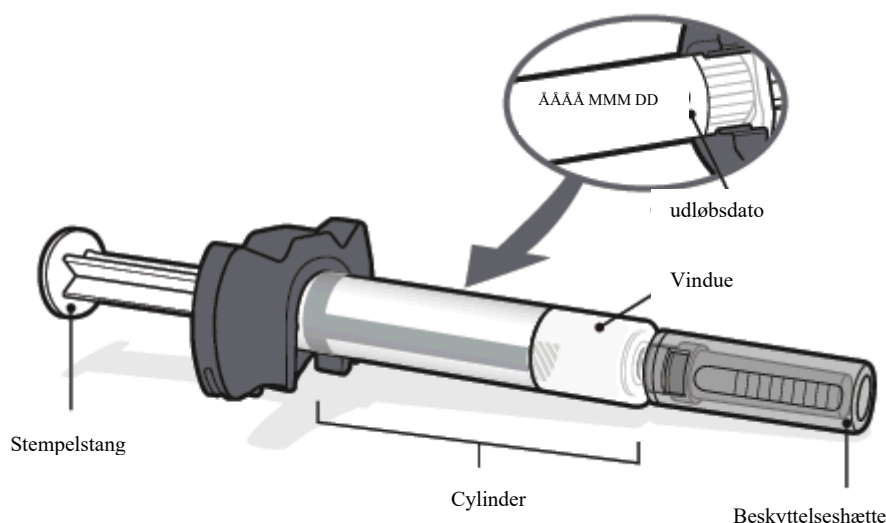
Det er også vigtigt at tale med dit barns læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for at være sikker på, at du forstår vejledningen vedrørende dosering af Amsparity til dit barn. Som en hjælp til at huske, hvornår du skal injicere Amsparity, kan du sætte mærker i en kalender på forhånd. Spørg dit barns læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om den korrekte måde at injicere Amsparity på.

Efter passende oplæring kan Amsparity-injektionen gives af barnet selv eller af en anden person som f.eks. et familiemedlem eller en ven.

### 1. Nødvendige materialer

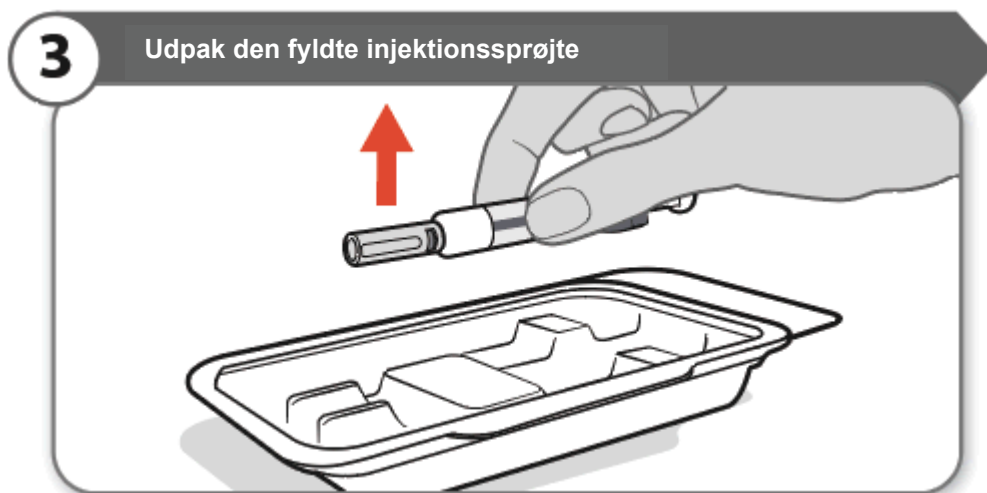
- Du har brug for følgende materialer til hver injektion af Amsparity. Læg følgende ting på en ren, flad overflade.
  - 1 fyldt injektionssprøjte med Amsparity i en bakke (ligger i æsken)
  - 1 alkoholserviet (ligger i æsken)
  - 1 vatkugle eller gazestykke (ikke inkluderet i Amsparity-æsken)
  - En egnet kanyleboks (ikke inkluderet i Amsparity-æsken).

**Vigtigt:** Hvis du har spørgsmål om den fyldte injektionssprøjte med Amsparity til dit barn eller om medicinen, skal du tale med barnets læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.



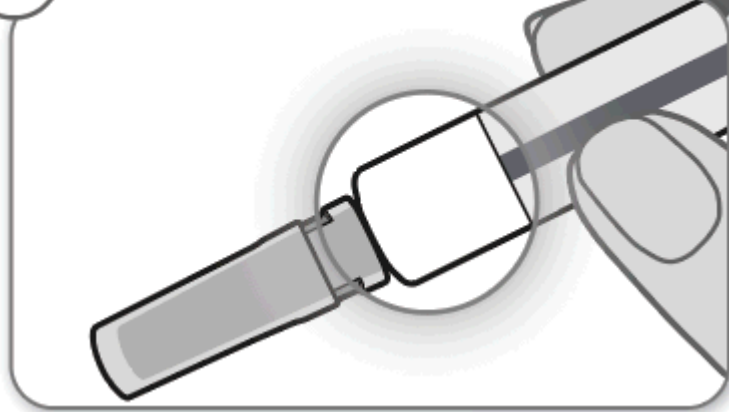
## 2. Klargøring

- Tag Amsparity-æsken ud af køleskabet.
- Åbn æsken, og tag bakken med den fyldte injektionssprøjte ud.
- Undersøg æsken og bakken. **Må ikke anvendes**, hvis:
  - udløbsdatoen er overskredet
  - den har været frosset eller er blevet optøet
  - den har været tabt, heller ikke selv om den ser ubeskadiget ud
  - den har været uden for køleskabet i mere end 30 dage
  - den synes at være beskadiget
  - forseglingerne på en ny æske er brudt.
- Hvis noget af ovenstående er gældende, skal du kassere den fyldte injektionssprøjte på samme måde som en brugt sprøjte. Du skal bruge en ny fyldt injektionssprøjte til at give dit barn injektionen.
- Vask hænderne med vand og sæbe, og tør dem fuldstændigt.
- Hvis du har yderligere spørgsmål om dit barns medicin, bedes du tale med dit barns læge, sundhedspersonalet eller apoteket.

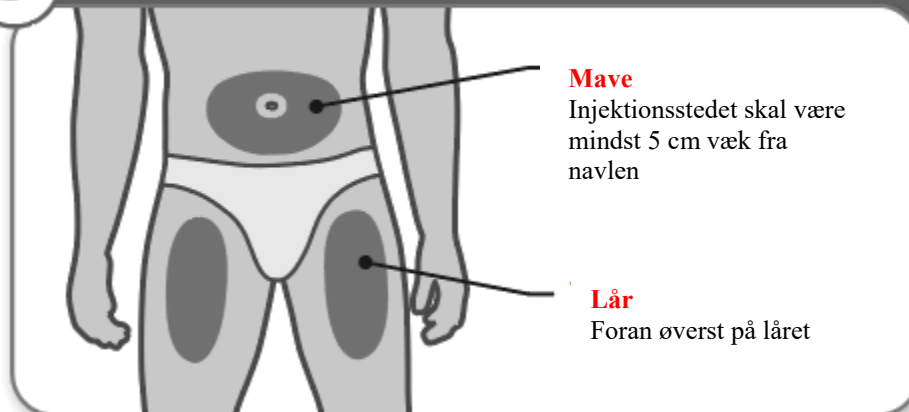


- Træk papirforseglingen af bakken.
- Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af bakken, og læg den originale æske med eventuelle ubrugte fyldte injektionssprøjter tilbage i køleskabet.
- Brug **ikke** sprøjten, hvis den synes beskadiget.
- Den fyldte injektionssprøjte kan bruges lige fra køleskabet.
- Du vil muligvis erfare, at det reducerer svien og gener, hvis du bruger den fyldte injektionssprøjte ved stuetemperatur. Lad den fyldte injektionssprøjte ligge ved stuetemperatur, beskyttet mod direkte sollys, i 15 til 30 minutter, før barnets injektion.
- Tag **ikke** kanylens beskyttelseshætte af den fyldte injektionssprøjte, før du er klar til at injicere. **Hold altid den fyldte injektionssprøjte ved cylinderen for at forhindre beskadigelse.**



**4****Tjek din medicin**

- Se nøje på barnets medicin gennem vinduet.
- Vip forsigtigt den fyldte injektionssprøjte frem og tilbage for at kontrollere medicinen.
- Du **må ikke** ryste den fyldte injektionssprøjte. Omrystning kan skade dit barns medicin.
- Kontrollér, at medicinen i den fyldte sprøjte er klar og farveløs til meget lysebrun og uden flager eller partikler. Det er normalt at kunne se en eller flere luftbobler i vinduet. Forsøg **ikke** at fjerne luftbobler.
- Hvis du har yderligere spørgsmål om dit barns medicin, bedes du tale med dit barns læge, sygeplejerske eller apoteket.

**5****Vælg og forbered injektionsstedet****Mave**

Injektionsstedet skal være mindst 5 cm væk fra navlen

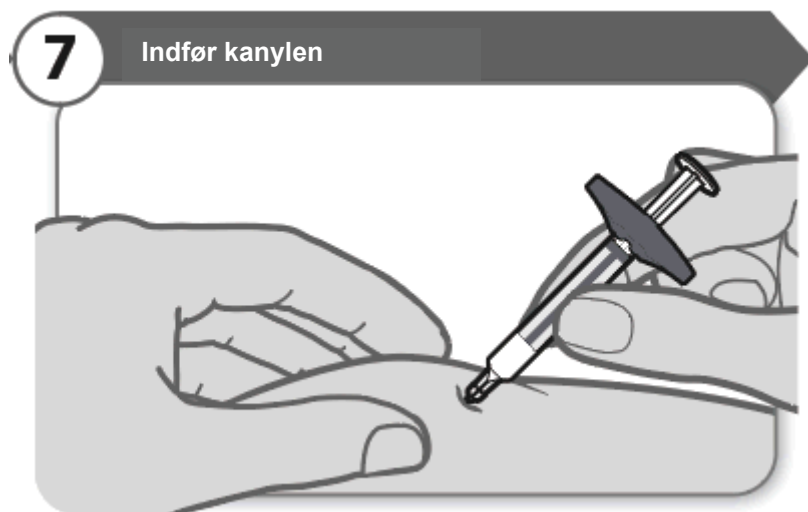
**Lår**

Foran øverst på låret

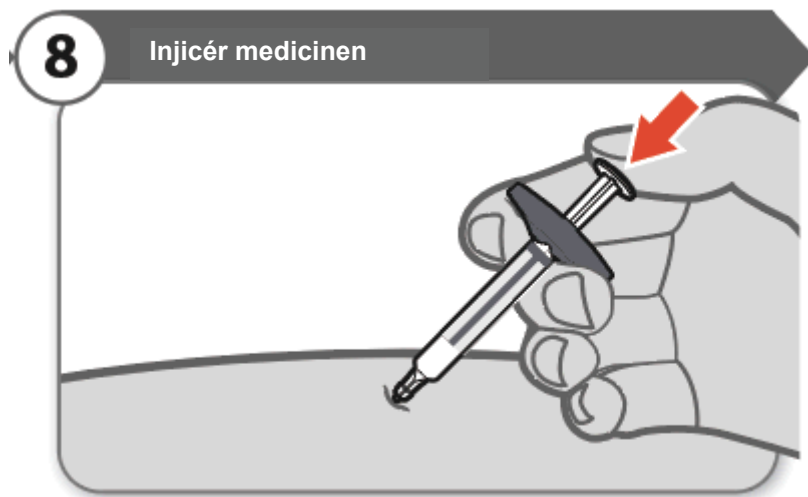
- Vælg et nyt sted hver gang, du giver dit barn en injektion.
- Du **må ikke** injicere i områder, hvor der er knogler, eller i områder på barnets hud, der har blå mærker, er røde, gør ondt (er ømme) eller er hårde. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.
  - Hvis dit barn har psoriasis, må du ikke injicere direkte i hævet, tyk, rød hud eller i områder med afskalninger eller læsioner på barnets hud.
- Injicér **ikke** gennem barnets tøj.
- Tør injektionsstedet af med alkoholservietten.
- Lad injektionsstedet tørre.



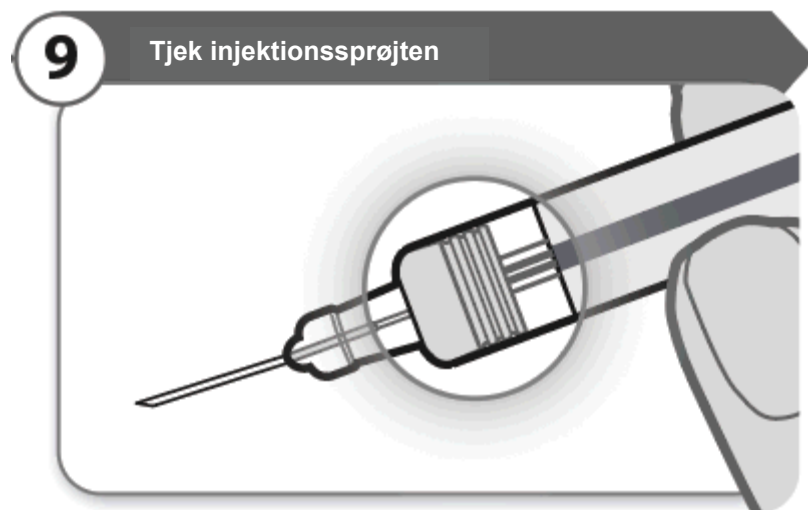
- Hold den fyldte injektionssprøjte ved sprøjtecylinderen. Træk forsigtigt kanylens beskyttelsehætte lige af og væk fra kroppen, når du er klar til at injicere.
- Det er normalt at se et par dråber medicin ved spidsen af kanylen, når du tager kanylens beskyttelsehætte af.
- Smid kanylens beskyttelsehætte væk i en dertil beregnet kanyleboks.  
**Note:** Vær forsigtig, når du håndterer den fyldte injektionssprøjte for at undgå en utilsigtet kanylestikskade.



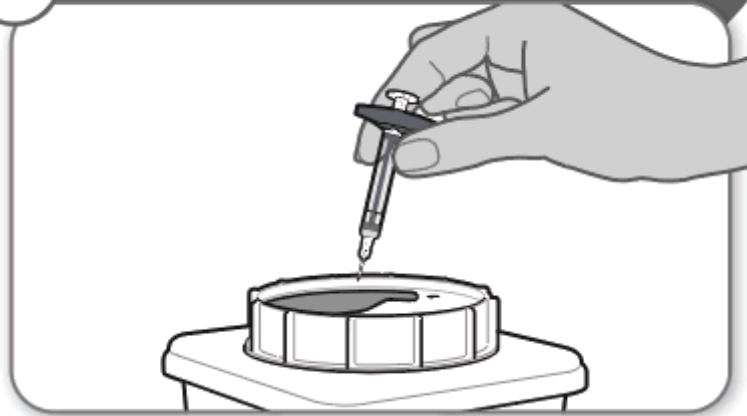
- Grib forsigtigt fat i en hudfold på det rensede injektionssted.
- Indfør kanylen til sin fulde dybde i huden i en 45 graders vinkel, som vist.
- Når kanylen er indført, kan du slippe hudfolden.
- Vigtigt: Du må ikke stikke kanylen ind i huden to gange. Hvis du allerede har stukket kanylen ind i huden og derefter ændrer mening om injektionsstedet, skal du bruge en ny fyldt injektionssprøjte.



- Med et langsomt og konstant tryk skubber du stempelstangen hele vejen ned, indtil cylinderen er tom. Det tager normalt 2 til 5 sekunder at afgive en dosis.  
**Note:** Det anbefales, at du holder den fyldte injektionssprøjte i huden i yderligere 5 sekunder efter, at stemplet er blevet trykket helt i bund.
- Træk kanylen ud af huden i samme vinkel, som den blev indført.



- Tjek, at barnets medicin er helt tømt fra den fyldte injektionssprøjte.
- **Kanylen må aldrig indføres igen.**
- **Hætten må aldrig sættes på kanylen igen.**  
**Note:** Hvis den grå stempelprop ikke befinder sig i den viste position, har du muligvis ikke injiceret al barnets medicin. Tal straks med barnets læge, sygeplejerske eller apoteket.

**10****Bortskaf den brugte sprøjte**

- Bortskaf injektionssprøjten med det samme, som anvist af barnets læge, sygeplejerske eller apoteket og i henhold til de lokale sundheds- og sikkerhedsbestemmelser.

**11****Efter injektionen**

- Se nøje på barnets injektionssted. Hvis der ses blod, anvendes en ren vatkugle eller et stykke gaze til at trykke let ned på injektionsstedet i nogle få sekunder.
- Gnid **ikke** på injektionsstedet.  
**Note:** Opbevar eventuelle ubrugte injektionssprøjter i køleskabet i den originale æske.

Se ovenfor vedrørende

Indlægsseddel: Information til brugeren

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Amsparity 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning adalimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Dit barns læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under dit barns behandling med Amsparity. Opbevar dette patientkort på dig eller på dit barn.
- Spørg barnets læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at bruge Amsparity
3. Sådan skal du bruge Amsparity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Amsparity indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på kroppens immunforsvar hos dit barn.

Amsparity er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Pædiatrisk entesopati-relateret artrit
- Plaque-psoriasis hos børn
- Hidrosadenitis suppurativa hos unge
- Pædiatrisk Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa hos børn
- Pædiatrisk uveitis

Det aktive stof i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Adalimumab bindes til et andet protein (kaldet tumornekrosefaktor eller TNF- $\alpha$ ), som er involveret i immunforsvarssystemet og er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme, der er nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF- $\alpha$  blokerer Amsparity for dets virkning og reducerer betændelsen ved disse sygdomme.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, som sædvanligvis først ses i barndommen.

Amsparity bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år. Dit barn kan først behandles med andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity til behandling af hans/hendes polyartikulære juvenile idiopatiske artrit.

### Pædiatrisk entesopati-relateret artrit

Pædiatrisk entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk lidelse i leddene og de steder, hvor senerne hæfter til knoglerne.

Amsparity bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6 til 17 år. Dit barn kan først behandles med andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity til behandling af hans/hendes entesopati-relaterede artrit.

### Pædiatrisk plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en inflammatorisk hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, der fører til øget produktion af hudceller.

Amsparity bruges til at behandle svær plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem medicin, der påføres huden, og behandlinger med UV-lys, enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

### Hidrosadenitis suppurativa hos unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på indersiden af lårene, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Amsparity bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 år. Amsparity kan nedsætte antallet af knuder og bylder, dit barn har, og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Dit barn kan blive behandlet med andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity.

### Pædiatrisk Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Amsparity bruges til at behandle Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Hvis dit barn har Crohns sygdom, vil barnet først få anden medicin. Hvis dit barn ikke reagerer godt nok på denne medicin, vil dit barn få Amsparity til reduktion af sygdomstegn og symptomer på barnets Crohns sygdom.

## Colitis ulcerosa hos børn

Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tyktarmen. Amsparity bruges til at behandle moderat til svær colitis ulcerosa hos børn i alderen 6 til 17 år. Dit barn vil måske først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity for at mindske tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

## Pædiatrisk uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarerheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Amsparity virker ved at reducere denne betændelse.

Amsparity bruges til at behandle børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, som påvirker forreste del af øjet.

Dit barn kan først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

## **2. Det skal du vide, før dit barn begynder at bruge Amsparity**

### **Brug ikke Amsparity**

- hvis dit barn er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis dit barn har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner forbundet med et svækket immunsystem). Det er vigtigt, at du informerer barnets læge, hvis dit barn har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se "Advarsler og forsigtighedsregler").
- hvis dit barn lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se "Advarsler og forsigtighedsregler").

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt barnets læge eller apotekspersonalet, før barnet bruger Amsparity.

Det er vigtigt, at du og dit barns læge registrerer handelsnavnet og batchnummeret på dit barns medicin.

### Allergiske reaktioner

- Hvis dit barn får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Amsparity, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

### Infektioner

- Hvis dit barn har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte barnets læge, før dit barn begynder at bruge Amsparity. Kontakt barnets læge, hvis du er i tvivl.
- Infektioner hos dit barn kan opstå lettere under behandling med Amsparity. Risikoen kan stige, hvis dit barn har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre

opportunistiske infektioner (usædvanlige infektiøse organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Dit barns læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

### Tuberkulose (TB)

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil barnets læge undersøge dit barn for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Amsparity påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af barnets sygdomshistorie og relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit barns patientkort.
- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis dit barn nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis dit barn har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis dit barn har aktiv tuberkulose, må barnet ikke bruge Amsparity.
- Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selvom dit barn har fået behandling for at forebygge tuberkulose.
- Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

### Rejse/tilbagevendende infektion

- Fortæl dit barns læge, hvis dit barn har boet eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmosis, coccidioidomykose eller blastomykose er endemiske (findes).
- Fortæl lægen, hvis dit barn har haft gentagne infektioner eller andre tilstande, der forøger risikoen for infektioner.
- Du og dit barns læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens dit barn er i behandling med Amsparity. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis dit barn får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Hepatitis B

- Fortæl lægen, hvis dit barn er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis han/hun har aktiv HBV eller, hvis du tror, barnet kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dit barn for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infektion hos personer, der bærer virussen. I sjældne tilfælde, specielt hvis dit barn tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### Operation eller tandbehandling

- Hvis dit barn skal opereres eller have tandbehandling, skal du fortælle lægen, at barnet får Amsparity. Dit barns læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

### Demyeliniserende sygdom

- Hvis dit barn har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om dit barn skal have eller fortsætte med at få Amsparity. Fortæl straks barnets læge, hvis dit barn får symptomer som ændringer af synet, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende følelse et sted i kroppen.



## Vaccination

- Visse vacciner indeholder levende, men svækkede former for sygdomsforårsagende bakterier eller vira, der kan forårsage infektioner, og må ikke gives under behandling med Amsparity. Tal med dit barns læge, før dit barn får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Amsparity. Hvis dit barn har fået Amsparity, mens hun var gravid, kan hendes spædbarn have en højere risiko for at få en infektion i op til omkring fem måneder efter den sidste Amsparity-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at barnet fik Amsparity under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår spædbarnet bør vaccineres.

## Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis dit barn har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Amsparity, skal status for hans/hendes hjerteinsufficiens følges nøje af dit barns læge. Hvis han/hun udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte lægen øjeblikkeligt.

## Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis dit barn får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til lægen. Dit barns læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

## Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos børn og voksne, som tager adalimumab eller andre TNF- $\alpha$ -hæmmere. Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræfttyper, der påvirker blodceller og knoglemarv). Når dit barn tager Amsparity, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl dit barns læge, hvis dit barn får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Amsparity.
- Derudover er der set tilfælde af non-melanom-hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der ses nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til dit barns læge.
- Der har været tilfælde af andre kræftformer end lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF- $\alpha$ -hæmmer. Hvis dit barn har KOL eller ryger meget, bør du diskutere med dit barns læge, om behandling med en TNF- $\alpha$ -hæmmer er passende for dit barn.

## Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Amsparity resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl dit barns læge, hvis dit barn får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

## **Brug af anden medicin sammen med Amsparity**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Amsparity kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (for eksempel sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion bør dit barn ikke tage Amsparity sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Kombinationen af adalimumab samt andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med dit barns læge.

## **Graviditet og amning**

Dit barn bør overveje at bruge passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Amsparity.

Hvis dit barn er gravid, har mistanke, om at hun er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal hun spørge sin læge til råds, før hun tager dette lægemiddel.

Amsparity bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.

Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.

Amsparity kan anvendes under amning.

Hvis dit barn har fået Amsparity, mens hun var gravid, kan hendes spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at hun fik Amsparity under graviditeten, før spædbarnet får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Amsparity kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Dit barn kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo), og synsforstyrrelser efter at have taget Amsparity.

## **Amsparity indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natrium-frit”.

## **3. Sådan skal du bruge Amsparity**

Brug altid lægemidlet nøjagtig efter lægens, sygeplejerskens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dit barns læge kan udskrive Amsparity i en anden styrke, hvis dit barn har behov for en anden dosis.

Amsparity injiceres under huden (subkutan anvendelse).

### Børn og unge med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

*Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 20 mg hver anden uge.

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 40 mg hver anden uge.

### Børn og unge med entesopati-relateret artrit

*Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 20 mg hver anden uge.

*Børn og unge fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis Amsparity er 40 mg hver anden uge.

### Børn og unge med psoriasis

*Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede startdosis af Amsparity er 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

*Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis af Amsparity er en startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

### Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosering af Amsparity er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge senere. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

### Børn og unge med Crohns sygdom

*Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg*

Den sædvanlige dosering er en startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan dit barns læge øge dosishyppigheden til 20 mg hver uge.

*Børn og unge fra 6 til 17 år, der vejer 40 kg eller mere*

Den sædvanlige dosering er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan dit barns læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

### Børn og unge med colitis ulcerosa

*Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg*

Den sædvanlige startdosis af Amsparity er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

*Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover*

Den sædvanlige startdosis af Amsparity er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

### Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg*

Den sædvanlige dosis af Amsparity er 20 mg hver anden uge med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en startdosis på 40 mg, som kan indgives en uge før opstart af den sædvanlige dosis.

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg*

Den sædvanlige dosis af Amsparity er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en startdosis på 80 mg, som kan indgives en uge før opstart af den sædvanlige dosis.

### **Anvendelsesmåde og administrationsvej**

Amsparity indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Der findes detaljeret instruktion om injektion af Amsparity i ”Brugsanvisningen”.**

### **Hvis du har brugt for meget Amsparity**

Hvis du ved et uheld injicerer dit barn med en større mængde Amsparity injektionsvæske, eller hvis du injicerer Amsparity hyppigere, end du bør, skal du ringe til dit barns læge eller apotekspersonalet og forklare, at dit barn har taget mere end, hvad der er ordineret. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom det er tomt.

### **Hvis du har brugt mindre Amsparity, end du skulle**

Hvis du ved et uheld injicerer dit barn med en mindre mængde Amsparity injektionsvæske, eller hvis du injicerer dit barn med Amsparity mindre hyppigt, end du bør, skal du ringe til dit barns læge eller

apotekspersonalet og forklare, at dit barn har taget mindre end, hvad der er ordineret. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom det er tomt.

### **Hvis du har glemt at bruge Amsparity**

Hvis du glemmer at give dit barn en Amsparity-injektion, bør du injicere den næste dosis Amsparity, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

### **Hvis dit barn holder op med at bruge Amsparity**

Beslutningen om at stoppe med at bruge Amsparity skal diskuteres med barnets læge. Dit barns symptomer kan komme igen efter, at behandlingen er ophørt.

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Amsparity-injektion.

**Søg straks lægehjælp**, hvis du bemærker en af de følgende tegn:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- besvær med at trække vejret eller synke;
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når barnet ligger ned, eller hævede fødder

**Kontakt dit barns læge så hurtigt som muligt**, hvis du bemærker noget af følgende:

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, svie ved vandladning, svækkelse eller træthed eller hoste;
- symptomer på nerveproblemer, såsom snurren, følelsesløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben;
- tegn på hudkræft, såsom en bule eller et åbent sår, som ikke vil hele;
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

De tegn og symptomer, der er beskrevet ovenfor, kan repræsentere bivirkningerne nedenfor, som er blevet observeret med adalimumab:

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe);
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse);
- hovedpine;
- mavesmerter;
- kvalme og opkastning;
- udslæt;
- smerter i muskler og led.

### Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza);
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm);
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild);
- øreinfektioner;
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelssår);
- infektioner i kønsvejene;
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (følelse af, at lokalet drejer rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en massiv hævelse med koaguleret blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalen;
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand);
- syrereflukssygdom;
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund);
- kløe;
- kløende udslæt;
- blå mærker;
- inflammation i huden (såsom eksem);
- fingernegle og tånegle knækker;
- øget svedtendens;
- hårtab;
- nye udbrud eller forværring af psoriasis;
- muskelspæsm;
- blod i urinen;
- nyreproblemer;
- brystmerter;
- ødem (væskeophobning i kroppen, som forårsager, at det berørte væv hæver);
- feber;
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker;
- forringet sårheling.

### **Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske (usædvanlige) infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner), som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat;
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis);
- øjeninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis);
- kræfttyper, herunder kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom), og melanom (en type hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nerveskade);
- slagtilfælde;
- dobbeltsyn;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- hjertetilfælde;
- sækformet udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar;
- lungesygdom, som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation);
- blodprop i lungerne (lungeemboli);
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion);
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen;
- synkebesvær;
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet);
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (opbygning af fedt i levercellerne);
- nattesved;
- ar;
- unormal muskelnedbrydning;
- systemisk lupus erythematosus (en sygdom i immunsystemet, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer);
- søvnafbrydelser;
- impotens;
- inflammationer.

### **Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv);
- alvorlig allergisk reaktion med shock;
- dissemineret sklerose;
- nerveforstyrrelser (såsom betændelse i synsnerven og Guillain-Barrés syndrom, der er en tilstand, der kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop);
- hjertestop;
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne);
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen);
- hepatitis (leverbetændelse);
- genopblussen af hepatitis B-infektion;
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem);
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis);

- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenzalignende symptomer og udslæt med blærer);
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner;
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme);
- lupus-lignende syndrom;
- angioødem (lokal hævelse af huden);
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt).

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft);
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, giver ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymmer.

**Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal blodplader;
- forhøjet urinsyre i blodet;
- unormale blodmålinger af natrium;
- lave blodmålinger af calcium;
- lave blodmålinger af fosfat;
- højt blodsukker;
- høje blodmålinger af laktatdehydrogenase;
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet;
- lavt kalium i blodet.

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (lever-relateret blodprøve).

**Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis dit barn får bivirkninger, bør du tale med barnets læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i](#)



**Appendiks V.** Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/æsken efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

### Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. under rejser), kan et enkelt hætteglas med Amsparity opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en periode på højst 30 dage – vær sikker på at beskytte det mod lys. Når hætteglasset er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal hætteglasset bruges inden for 30 dage eller kasseres**, også selv om det sættes tilbage i køleskab.

Du skal registrere den dato, hvor hætteglasset først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, det skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **Amsparity indeholder:**

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbit 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas findes er en steril opløsning af 40 mg adalimumab opløst i 0,8 ml injektionsvæske.

Hætteglasset med Amsparity er lavet af glas og indeholder en klar, farveløs til meget lysebrun opløsning af adalimumab. En pakning indeholder 2 æsker, som hver indeholder 1 hætteglas, 1 tom steril injektionssprøjte, 1 kanyle, 1 hætteglasadapter og 2 alkoholservietter.

Amsparity kan eventuelt fås i hætteglas, fyldte injektionssprøjter og og/eller fyldte penne.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## Fremstiller

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## BRUGSANVISNING

### Vejledning til forberedelse og injektion af Amsparity:

Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Amsparity. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.

Forsøg **ikke** at give dit barn Amsparity-injektionen, før du har læst og forstået brugsanvisningen. Hvis barnets læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet beslutter, at du vil kunne give injektionerne med Amsparity til dit barn derhjemme, skal du modtage oplæring i, hvordan du klargør og injicerer Amsparity korrekt.

Det er også vigtigt at tale med dit barns læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for at være sikker på, at du forstår vejledningen vedrørende dosering af Amsparity til dit barn. Som en hjælp til at huske, hvornår du skal injicere Amsparity, kan du sætte mærker i en kalender på forhånd. Spørg dit barns læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om den korrekte måde at injicere Amsparity på.

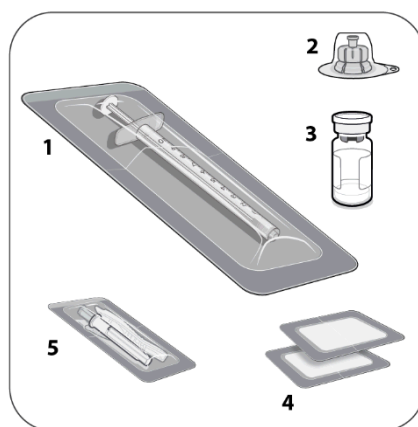
Efter grundig oplæring kan barnet selv tage injektionen, eller den kan gives af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

Hvis nedenstående instruktioner ikke følges, er der risiko for, at dit barn kan få en betændelsesreaktion.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte eller hætteglas.

#### 1) Forberedelse

- Vær sikker på, at du kender den korrekte dosis (volumen). Hvis du ikke kender dosis: **STOP HER** og tal med barnets læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for yderligere instruktioner.
- Du har brug for en særlig beholder til affald, som f.eks. en kanyleboks, eller som anvist af dit barns læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Placer beholderen på arbejdsfladen.
- Vask hænderne grundigt
- Tag en æske indeholdende en sprøjte, en hætteglasadapter, et hætteglas, 2 alkoholservietter og en kanyle. Hvis der er en anden æske tilbage i kartonen til en fremtidig injektion, så læg den tilbage i køleskabet med det samme.
- Kontrollér udløbsdatoen på æsken. Du **MÅ IKKE** anvende nogen af delene efter datoen på æsken.
- Læg følgende ting på et rent underlag. Pak dem **IKKE** ud af deres individuelle indpakning endnu.
  - En 1 ml-sprøjte (1)
  - En hætteglasadapter (2)
  - Et hætteglas med Amsparity til injektion hos børn (3)
  - 2 alkoholservietter (4)
  - 1 kanyle (5)

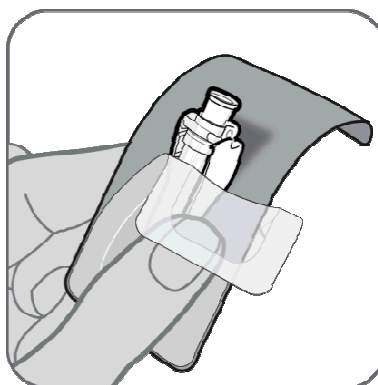


Amsparity er en væske, der er klar og farveløs til meget lysebrun og uden flager eller partikler. Må **IKKE** anvendes, hvis væsken indeholder flager eller partikler.

## 2) Forberedelse af Amsparity-dosis til injektion

Generelt: Smid **IKKE** affaldet ud, når injektionen er fuldført.

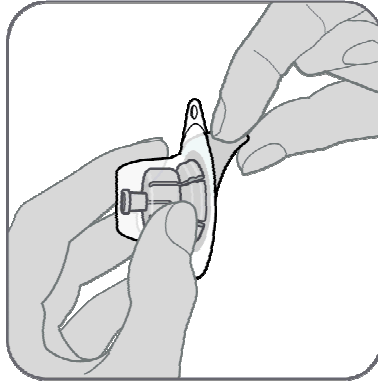
- Forbered kanylen ved at åbne pakningen halvt fra enden nærmest den gule vedhæftning til sprøjten. Åbn kun pakningen nok til, at du kan se den gule vedhæftning til sprøjten. Læg pakningen ned, så den klare side af emballagen er opad.



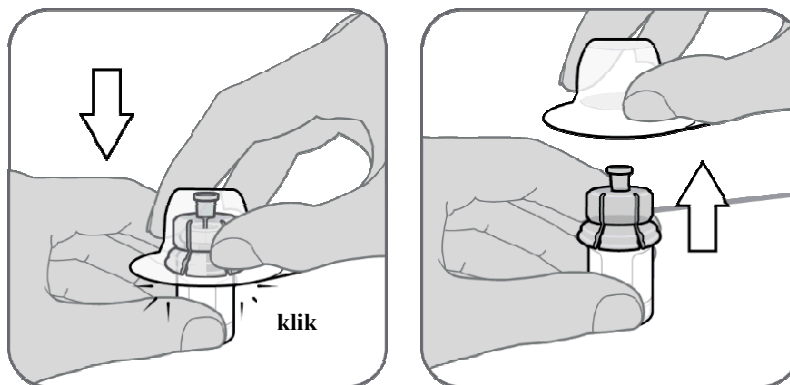
- Pres den hvide plastikhætte på hætteglasset op, så hætteglassets prop kommer til syne.



- Brug den ene alkoholserviet til at rengøre hætteglassets prop. Rør **IKKE** ved hætteglassets prop, efter den er tørret af med alkoholservietten.
- Tag beklædningen af pakningen med hætteglasadapteren, men tag ikke hætteglasadapteren ud.



- Hold hætteglasset med proppen opad.
- Mens hætteglasadapteren stadig er i den klare pakning, placeres den ovenpå hætteglasproppen og skubbes ned, til den klikker på plads.
- Når du er sikker på, at hætteglasadapteren sidder fast på hætteglasset, kan pakningen tages af hætteglasadapteren.
- Sæt forsigtigt hætteglasset med hætteglasadapteren på din rene arbejdsflade. Pas på, at det ikke vælter. Rør **IKKE** ved hætteglasadapteren.

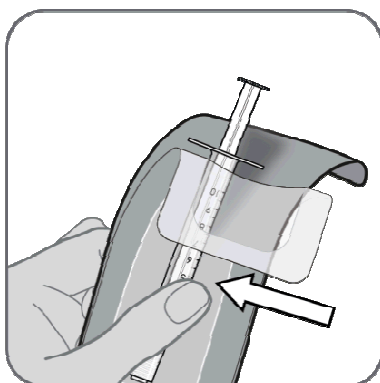


- Forbered sprøjten ved at åbne pakningen halvt fra enden nærmest den hvide stempelstang.
- Træk beklædningen så langt tilbage, at den hvide stempelstang kommer fri, men tag ikke sprøjten ud af pakningen.
- Hold fast på sprøjtens pakning og træk **LANGSOMT** den hvide stempelstang ud til 0,1 ml mere end den ordinerede dosis (hvis den ordinerede dosis eksempelvis er 0,5 ml skal du trække stempelstangen ud til 0,6 ml). Træk **ALDRIG** stemplet længere ud end 0,9 ml, uanset hvad den ordinerede dosis er.
- Du skal indstille volumen til den ordinerede dosis på et senere trin.
- Træk **IKKE** stempelstangen helt ud af sprøjten.

**NB:**

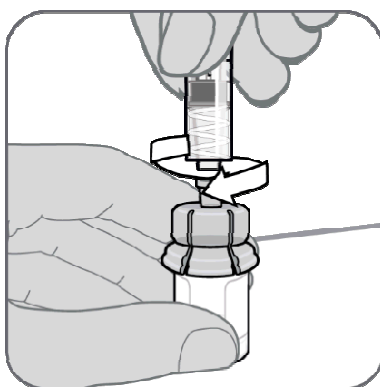
Hvis du trækker stempelstangen helt ud af sprøjten, skal du kassere sprøjten og kontakte lægen for at få en erstatningssprøjte.

**PRØV IKKE** at sætte stempelstangen tilbage i sprøjten.

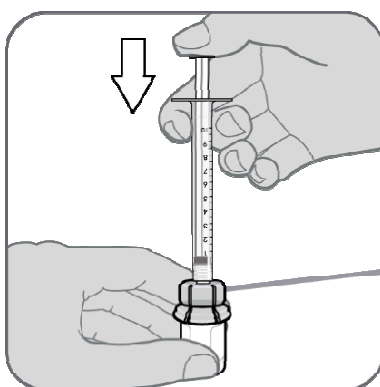


Dosis + 0,1

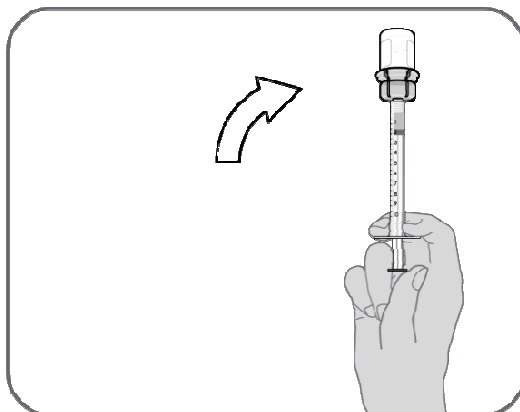
- Brug **IKKE** den hvide stempelstang til at trække sprøjten ud af pakningen. Hold sprøjten på området med inddelinger, og træk den ud af pakningen. Læg **IKKE** sprøjten fra dig på noget tidspunkt.
- Mens du holder godt fast på hætteglasadapteren, indsættes spidsen af sprøjten i hætteglasadapteren, og sprøjten drejes med uret, til den sidder fast. **UNDGÅ** at overspænde.



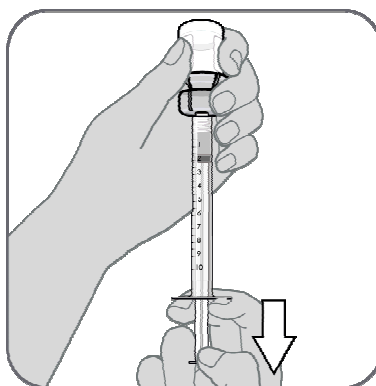
- Mens du holder fast i hætteglasset, skubbes stempelstangen hele vejen ned. Dette er vigtigt for at kunne udtage den korrekte dosis.



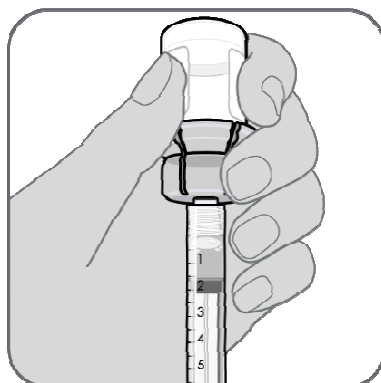
- Hold den hvide stempelstang, og vend hætteglasset og sprøjten på hovedet.



- Træk **LANGSOMT** stempletstangen ud til 0,1 ml mere end den ordinerede dosis. Dette er vigtigt for at kunne udtage den korrekte dosis. Du skal indstille dosis til den foreskrevne volumen i trin 4, Forberedelse af dosis. Hvis lægen for eksempel har ordineret en dosis på 0,5 ml, skal du trække den hvide stempelstang ud til 0,6 ml. Du kan se når den flydende medicin bliver trukket fra hætteglasset over i sprøjten.



- Skub den hvide stempelstang hele vejen tilbage igen for at få medicinen tilbage i hætteglasset. Træk igen stempletstangen **LANGSOMT** ud til 0,1 ml mere end den ordinerede dosis. Dette er vigtigt for at undgå luftbobler eller luftlommer i den flydende medicin. Du skal indstille dosis til den foreskrevne volumen i trin 4, Forberedelse af dosis.





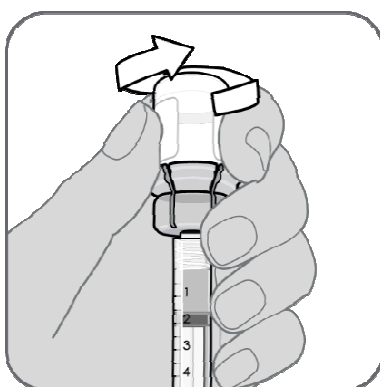
- Hvis der stadig er luftbobler eller luftlommer i den flydende medicin kan du gentage processen op til 3 gange. Ryst **IKKE** sprøjten.

**NB:**

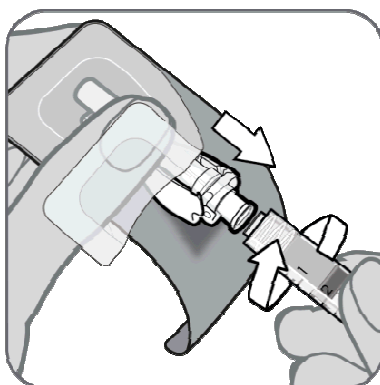
Hvis du trækker stempelstangen helt ud af sprøjten, skal du kassere sprøjten og kontakte lægen for at få en erstatningssprøjte.

**PRØV IKKE** at sætte stempelstangen tilbage i sprøjten.

- Mens du stadig holder sprøjten på området med inddelinger og med spidsen opad, fjernes hætteglasadapteren med hætteglas ved at dreje den af med den anden hånd. Vær sikker på, at du har fjernet hætteglasadapteren med hætteglasset fra sprøjten. Rør **IKKE** ved sprøjtes spids.



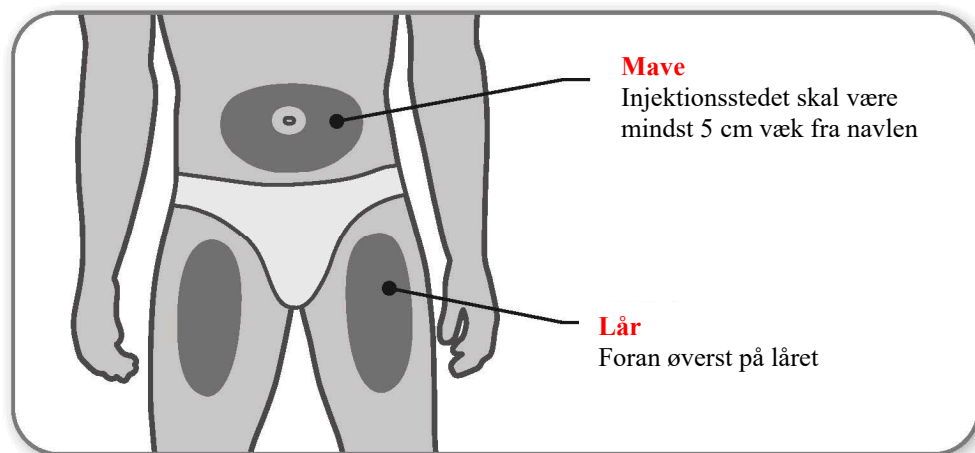
- Hvis der er en stor luftboble eller luftlomme nær sprøjtes spids, skubbes den hvide stempelstang **LANGSOMT** ind i sprøjten, indtil der kommer væske ud af sprøjtes spids. Skub **IKKE** stemplet forbi mærket for dosis.
- Hvis den ordinerede dosis eksempelvis er 0,5 ml, må du **IKKE** skubbe den hvide stempelstang længere end til 0,5 ml-mærket.
- Kig efter, at væsken i sprøjten mindst svarer til det foreskrevne dosisevolumen. Hvis væsken i sprøjten har et volumen, der er mindre end foreskrevet, må du **IKKE** bruge sprøjten, og du skal tale med barnets læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- Tag pakningen med kanylen op med din frie hånd; den gule vedhæftning til sprøjten skal vende nedad.
- Hold sprøjten opad, sæt spidsen af sprøjten ind i den gule vedhæftning, og drej sprøjten som vist med pilen på billedet nedenfor, indtil den er stram. Kanylen sidder nu fast på sprøjten.



- Tag emballagen af kanylen, men fjern **IKKE** den klare kanylehætte.
- Læg sprøjten på din rene arbejdsflade. Fortsæt straks med at forberede injektionssted og dosis.

### 3) Valg og forberedelse af injektionssted

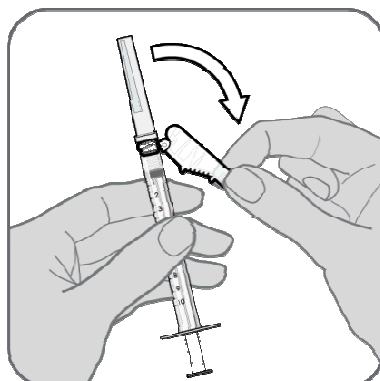
- Vælg et sted på lår eller mave. Brug **IKKE** det samme injektionssted, der blev brugt ved forrige injektion.
- Det nye injektionssted skal være mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted.



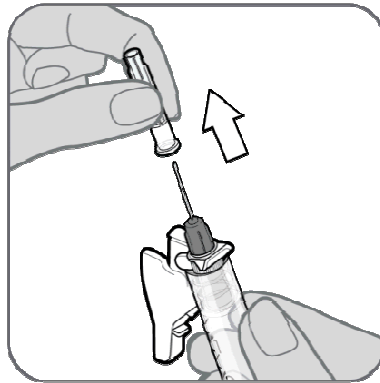
- Injicer **IKKE** i et område, hvor huden er rød, hård eller har blå mærker. Dette kan være tegn på en infektion, og du skal kontakte barnets læge.
  - Hvis dit barn har psoriasis, må du ikke injicere direkte i hævet, tyk, rød hud eller i områder med afskalninger eller læsioner på huden.
- For at reducere risikoen for infektion skal du tørre injektionsstedet af med den anden alkoholserviet. Berør **IKKE** området igen, før du giver injektionen.

### 4) Forberedelse af dosis

- Tag fat i sprøjten med kanylen pegende opad.
- Brug din anden hånd til at presse den lyserøde beskyttelsehætte ned mod sprøjten.



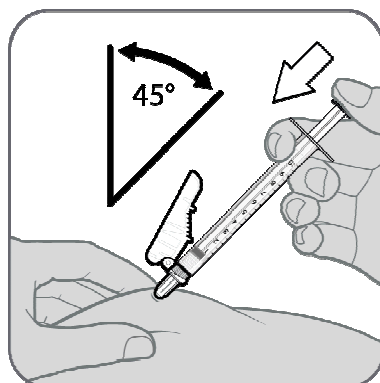
- Fjern den klare kanylehætte ved at løfte den lige op med den anden hånd.



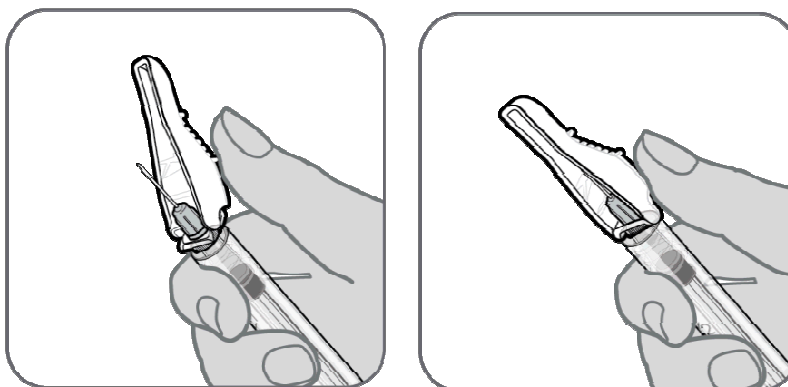
- Kanylen er ren.
- Rør **IKKE** ved kanylen
- Læg **IKKE** på noget tidspunkt sprøjten fra dig, når den klare kanylehætte er taget af.
- Sæt **IKKE** den klare kanylehætte tilbage på kanylen.
- Hold sprøjten med kanylen opad og i niveau med øjet for tydeligt at kunne se mængden. Vær forsigtig, så du ikke får den flydende medicin ind i øjet.
- Tjek den foreskrevne dosis igen.
- Skub den hvide stempelstang forsigtigt ind i sprøjten, indtil sprøjten kun indeholder den foreskrevne dosis. Overskudsvæske kan komme ud af kanylen, mens du skubber den hvide stempelstang. Tør **IKKE** kanylen eller sprøjten af

##### 5) Injicering af Amsparity

- Klem forsigtigt med den frie hånd om det rensede hudområde, og hold fast.
- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45° mod huden.
- Pres kanylen helt ind i huden med en hurtig, kort bevægelse.
- Slip huden.
- Med et langsomt og konstant tryk skubber du den hvide stempelstang ned for at injicere det flydende lægemiddel, indtil sprøjten er tom.
- Når sprøjten er tom, trækkes kanylen ud af huden i den samme vinkel, som den blev ført ind i.
- Tjek, at barnets medicin er helt tømt fra den fyldte injektionsprøjte.



- Tryk forsigtigt den lyserøde beskyttelseshætte tilbage over kanylen, til det klikker på plads, og læg sprøjten fra dig på din arbejdsflade. Sæt **IKKE** den klare kanylehætte tilbage på kanylen.



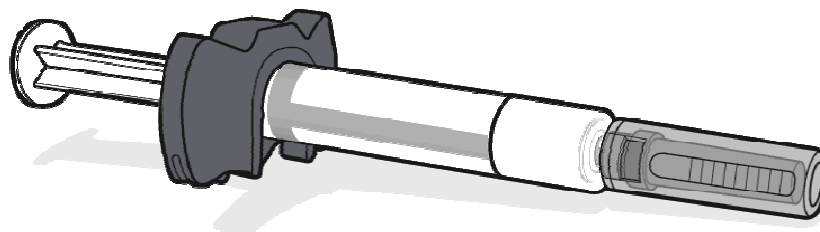
- Pres et stykke gazebind over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme en mindre blødning. Gnid **IKKE** på injektionsstedet. Brug evt. et plaster.

#### 6) Bortskaffelse af udstyr

- Du har brug for en særlig beholder til affald, som f.eks. en kanyleboks, eller som anvist af dit barns læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- Læg sprøjten med kanylen, hætteglasset og hætteglasadapteren ned i en særlig kanyleboks. Det må **IKKE** lægges i husholdningsaffaldet.
- Sprøjten, kanylen, hætteglasset og hætteglasadapteren må **ALDRIG** genbruges.
- Opbevar altid den særlige beholder utilgængeligt for børn.
- Det øvrige affald kan smides ud med husholdningsaffaldet.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab



▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Lægen vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Amsparity. Opbevar dette patientkort på dig.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Amsparity
3. Sådan skal du bruge Amsparity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Amsparity indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på kroppens immunforsvar.

Amsparity er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme:

- Reumatoid artrit,
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- Pædiatrisk entesopati-relateret artrit,
- Ankyloserende spondylitis,
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis,
- Psoriasisartrit,
- Psoriasis,
- Hidrosadenitis suppurativa,
- Crohns sygdom,
- Colitis ulcerosa og
- Ikke-infektøs uveitis.

Det aktive stof i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Adalimumab bindes til et andet protein (kaldet tumornekrosefaktor eller TNF- $\alpha$ ), som er involveret i immunforsvarssystemet og er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme, der er nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF- $\alpha$  blokerer Amsparity for dets virkning og reducerer betændelsen ved disse sygdomme.

### Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Amsparity bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til svær aktiv reumatoid artrit, vil du evt. først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity til behandling af din reumatoide artrit.

Amsparity kan også anvendes til behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Amsparity kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

Normalt gives Amsparity sammen med methotrexat. Hvis din læge mener, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Amsparity anvendes alene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, som sædvanligvis først ses i barndommen.

Amsparity bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år. Patienterne vil evt. først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil patienterne få Amsparity til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit.

### Pædiatrisk entesopati-relateret artrit

Pædiatrisk entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk lidelse i leddene og de steder, hvor senerne hæfter til knoglerne.

Amsparity bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6 til 17 år. Patienterne vil evt. først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil patienterne få Amsparity til behandling af deres entesopati-relaterede artrit.

### Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske sygdomme i rygsøjlen.

Amsparity anvendes hos voksne til behandling af disse tilstande. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

## Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Amsparity bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Amsparity kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

## Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en inflammatorisk hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, der fører til øget produktion af hudceller.

Amsparity bruges til at behandle moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne. Amsparity bruges også til at behandle svær plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem medicin, der påføres huden, og behandlinger med UV-lys enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

## Hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på indersiden af lårene, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Amsparity bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge fra 12 år. Amsparity kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan blive behandlet med andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity.

## Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Amsparity bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år.

Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du få Amsparity til reduktion af sygdomstegn og symptomer på din Crohns sygdom.

## Colitis ulcerosa hos voksne og børn

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Amsparity bruges til at behandle moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne og børn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du måske først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

## Ikke-infektøs uveitis hos voksne og børn.

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af ukklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Amsparity virker ved at reducere denne betændelse.

Amsparity bruges til at behandle

- Voksne med ikke-infektøs uveitis, hvor der er betændelse i den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, hvor der er betændelse i den forreste del af øjet.

Du kan blive behandlet med andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Amsparity**

### **Brug ikke Amsparity**

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner forbundet med et svækket immunsystem). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- hvis du lider af moderat eller svær hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Amsparity.

Det er vigtigt, at du og din læge registrerer handelsnavnet og batchnummeret på din medicin.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis du oplever allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Amsparity, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

#### Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Amsparity. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Amsparity. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virusser, svampe, parasitter eller bakterier eller andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektiøse organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

#### Tuberkulose (TB)

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Amsparity påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit patientkort.
- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose.



- Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose.
- Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

### Rejse/tilbagevendende infektion

- Fortæl din læge, hvis du har boet eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmosis, coccidioidomykose eller blastomykose er endemiske (findes).
- Fortæl lægen, hvis du har tilbagevendende infektioner eller andre tilstande, der forøger risikoen for infektioner.
- Du skal være særligt opmærksom på tegn på infektion, mens du er i behandling med Amsparity. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infektion hos personer, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### 65 år eller ældre

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Amsparity. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Amsparity. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager Amsparity. Din læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

### Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Amsparity. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer som ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende følelse et sted i kroppen.

### Vaccination

- Visse vacciner indeholder levende, men svækkede former for sygdomsforårsagende bakterier eller vira, der kan forårsage infektioner, og må ikke gives under behandling med Amsparity. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Amsparity. Hvis du får Amsparity, mens du er gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Amsparity under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

## Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Amsparity, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt.

## Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

## Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos børn og voksne, som tager adalimumab eller andre TNF- $\alpha$ -hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræft, der påvirker blodceller og knoglemarv). Når du tager Amsparity, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Amsparity.
- Derudover er der set tilfælde af non-melanom-hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der ses nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af andre kræftformer end lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF- $\alpha$ -hæmmer. Hvis du har KOL eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF $\alpha$ -hæmmer er passende for dig.

## Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Amsparity resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

## **Brug af anden medicin sammen med Amsparity**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Amsparity kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (for eksempel sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Amsparity sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Kombination af adalimumab samt andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for

infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

### **Graviditet og amning**

Du bør overveje at bruge passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Amsparity.

Hvis du er gravid, har mistanke, om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amsparity bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.

Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.

Amsparity kan anvendes under amning.

Hvis du har fået Amsparity, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Amsparity under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Amsparity kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelser (vertigo) og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt, efter at have taget Amsparity.

### **Amsparity indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natrium-frit”.

## **3. Sådan skal du bruge Amsparity**

Brug altid lægemidlet nøjagtig efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge kan udskrive Amsparity i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Amsparity injiceres under huden (subkutan anvendelse).

### **Voksne med reumatoid arthritis, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis**

Den almindelige dosis til voksne med reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid arthritis, fortsættes der med methotrexat under behandling med Amsparity. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Amsparity anvendes alene.

Hvis du har reumatoid arthritis og ikke får methotrexat i kombination med din Amsparity-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

### Børn, unge og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

*Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 20 mg hver anden uge.

*Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis Amsparity er 40 mg hver anden uge.

### Børn, unge og voksne med entesopati-relateret artrit

*Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 20 mg hver anden uge.

*Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis Amsparity er 40 mg hver anden uge.

### Voksne med psoriasis

Den sædvanlige dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Amsparity så længe, som lægen har anvist. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

### Børn og unge med plaque-psoriasis

*Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis af Amsparity er en startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

*Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis af Amsparity er en startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

### Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Den sædvanlige dosering ved hidrosadenitis suppurativa er en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på én dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes der med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

### Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosering af Amsparity er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge senere. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

## Voksne med Crohns sygdom

Den sædvanlige dosering ved Crohns sygdom er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller som to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) 2 uger senere og derefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

## Børn og unge med Crohns sygdom

### *Børn og unge fra 6 til 17 år, der vejer mindre end 40 kg*

Den sædvanlige dosering er en startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg startende to uger senere.

Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan lægen øge dosishyppigheden til 20 mg hver uge.

### *Børn og unge fra 6 til 17 år, der vejer 40 kg eller mere*

Den sædvanlige dosering er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

## Voksne med colitis ulcerosa

Den normale dosis Amsparity til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg indledningsvist (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage), dernæst 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere og herefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

## Børn og unge med colitis ulcerosa

### *Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg*

Den sædvanlige startdosis af Amsparity er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

### *Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover*

Den sædvanlige startdosis af Amsparity er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

### Voksne med ikke-infektøs uveitis

Den normale dosis for voksne med ikke-infektøs uveitis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Amsparity så længe, som lægen har anvist.

Ved ikke-infektøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Amsparity. Amsparity kan også anvendes alene.

### Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg*

Den sædvanlige dosis af Amsparity er 20 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en startdosis på 40 mg, som kan indgives en uge før opstart af den sædvanlige dosis.

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg*

Den sædvanlige dosis af Amsparity er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en startdosis på 80 mg, som kan indgives en uge før opstart af den sædvanlige dosis.

### **Anvendelsesmåde og administrationsvej**

Amsparity indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Detaljerede anvisninger i, hvordan Amsparity injiceres, brugsanvisningen, er at finde i slutningen af denne indlægsseddel.**

### **Hvis du har brugt for meget Amsparity**

Hvis du ved et uheld injicerer Amsparity hyppigere, end du bør, skal du ringe til lægen eller apotekspersonalet og forklare, at du har taget mere end, hvad der er ordineret. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at bruge Amsparity**

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Amsparity, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

### **Hvis du holder op med at bruge Amsparity**

Beslutningen om at stoppe med at bruge Amsparity skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen efter, at behandlingen er ophørt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som

kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Amsparity-injektion.

**Søg straks lægehjælp**, hvis du bemærker et af følgende tegn:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- besvær med at trække vejret eller synke;
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når du ligger ned, eller hævede fødder

**Kontakt lægen så hurtigt som muligt**, hvis du bemærker noget af følgende:

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, svie ved vandladning, svækkelse eller træthed eller hoste;
- symptomer på nerveproblemer, såsom snurren, følelsesløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben;
- tegn på hudkræft, såsom en bule eller et åbent sår, som ikke vil hele;
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

De tegn og symptomer, der er beskrevet ovenfor, kan repræsentere bivirkningerne nedenfor, som er blevet observeret med adalimumab:

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe);
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse);
- hovedpine;
- mavesmerter;
- kvalme og opkastning;
- udslæt;
- smerter i muskler og led.

**Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza);
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm);
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild);
- øreinfektioner;
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår);
- infektioner i kønsvejene;
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);

- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (følelse af, at lokalet drejer rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en massiv hævelse med koaguleret blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalen;
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand);
- syrerreflukssygdom;
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund);
- kløe;
- kløende udslæt;
- blå mærker;
- inflammation i huden (såsom eksem);
- fingernegle og tånegle knækker;
- øget svedtendens;
- hårtab;
- nye udbrud eller forværring af psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- nyreproblemer;
- brystmerter;
- ødem (væskeophobning i kroppen, som forårsager, at det berørte væv hæver);
- feber;
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker;
- forringet sårheling.

### **Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske (usædvanlige) infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner), som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat;
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis);
- øjeninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis);
- kræfttyper, herunder kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom), og melanom (en type hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nerveskade);
- slagtilfælde;
- dobbeltsyn;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- hjertetilfælde;



- sækformet udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar;
- lungesygdom, som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation);
- blodprop i lungerne (lungeemboli);
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion);
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen;
- synkebesvær;
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet);
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (opbygning af fedt i levercellerne);
- nattesved;
- ar;
- unormal muskelnedbrydning;
- systemisk lupus erythematosus (en sygdom i immunsystemet, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer);
- søvnapbrydelser;
- impotens;
- inflammationer.

#### **Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv);
- alvorlig allergisk reaktion med shock;
- dissemineret sklerose;
- nerveforstyrrelser (såsom betændelse i synsnerven og Guillain-Barrés syndrom, der er en tilstand, der kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop);
- hjertestop;
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne);
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen);
- hepatitis (leverbetændelse);
- genopblussen af hepatitis B-infektion;
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem);
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis);
- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenzalignende symptomer og udslæt med blærer);
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner;
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme);
- lupus-lignende syndrom;
- angioødem (lokal hævelse af huden);
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt).

#### **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft);
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, giver ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

### **Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymmer.

### **Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal blodplader;
- forhøjet urinsyre i blodet;
- unormale blodmålinger af natrium;
- lave blodmålinger af calcium;
- lave blodmålinger af fosfat;
- højt blodsukker;
- høje blodmålinger af laktatdehydrogenase;
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet;
- lavt kalium i blodet.

### **Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (lever-relateret blodprøve).

### **Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/blisterpakningen/æskens efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

#### Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt fyldt injektionssprøjte med Amsparity opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en periode på højst 30 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal injektionssprøjten bruges inden for 30 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskabet.

Du skal registrere den dato, hvor injektionssprøjten først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Amsparity indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab opløst i 0,8 ml injektionsvæske.

Amsparity fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte med en klar, farveløs til meget lysebrun opløsning af adalimumab. Hver pakning indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldte injektionssprøjter til patientbrug med henholdsvis 2 (1 ekstra), 2, 4 eller 6 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Amsparity kan eventuelt fås i hætteglas, fyldte injektionssprøjter og og/eller fyldte penne.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

### Fremstiller

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**

Pfizer PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

## BRUGSANVISNING

Amsparity (adalimumab)  
40 mg

Fylt enkelt dosis-injektionssprøjte til subkutan injektion

**Gem indlægssedlen. Disse anvisninger viser trinvis, hvordan du forbereder og giver en injektion.**

**Opbevar den fyldte injektionssprøjte med Amsparity i køleskabet ved en temperatur på 2-8 °C. Opbevar den fyldte injektionssprøjte med Amsparity i den originale æske indtil anvendelsen for at beskytte sprøjten mod direkte sollys.**

**Ved behov, f.eks. hvis du rejser, kan du opbevare den fyldte injektionssprøjte med Amsparity ved stuetemperatur op til 30 °C i op til 30 dage.**

**Amsparity, injektionsmaterialer og al anden medicin skal opbevares utilgængeligt for børn.**

Amsparity til injektion leveres i en fyldt engangssprøjte, der indeholder en enkelt dosis medicin.

Forsøg **ikke** at injicere Amsparity selv, før du har læst og forstået brugsanvisningen. Hvis din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet beslutter, at du vil kunne give injektionerne med Amsparity derhjemme, skal du modtage oplæring i, hvordan du klargør og injicerer Amsparity korrekt.

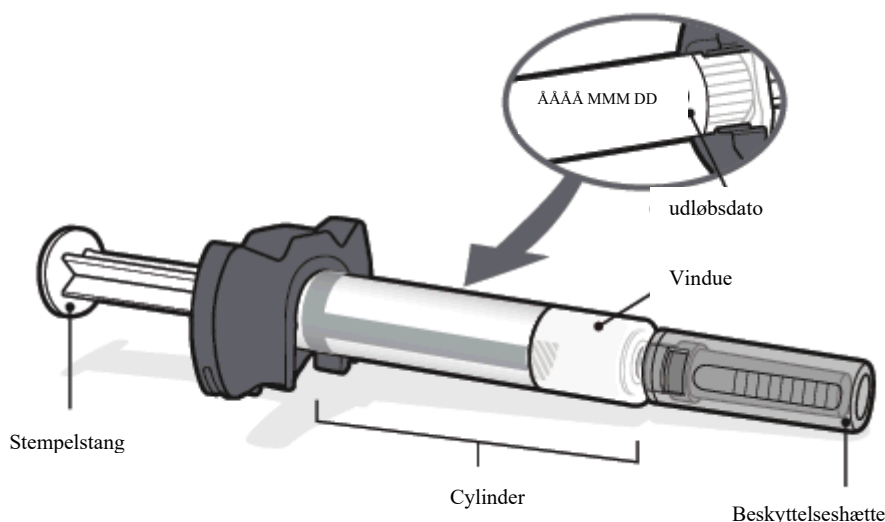
Det er også vigtigt at tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for at være sikker på, at du forstår vejledningen vedrørende dosering af Amsparity. Som en hjælp til at huske, hvornår du skal injicere Amsparity, kan du sætte mærker i en kalender på forhånd. Spørg din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du eller din omsorgsperson har spørgsmål om den korrekte måde at injicere Amsparity på.

Efter passende oplæring kan Amsparity til injektion kan selvadministreres eller gives af en omsorgsperson.

### 1. Nødvendige materialer

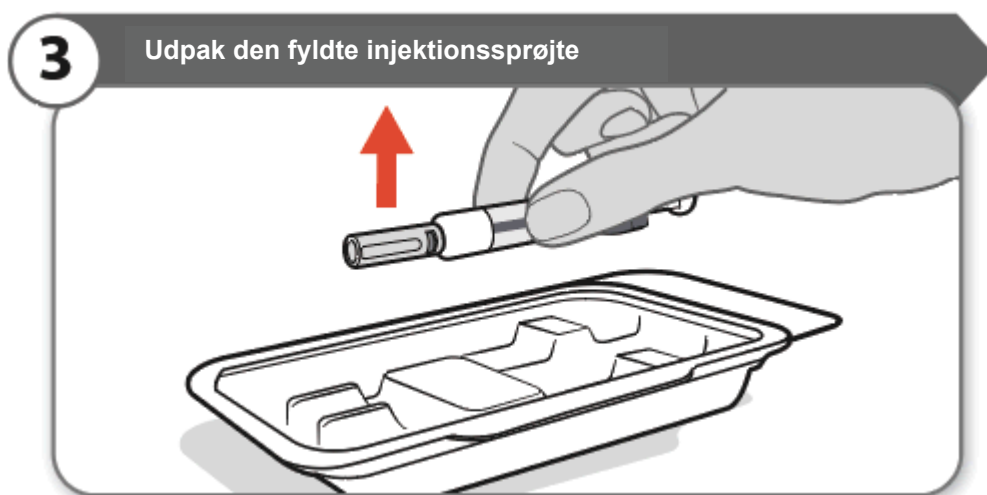
- Du har brug for de følgende materialer til hver injektion Amsparity. Læg følgende ting på en ren, flad overflade.
  - 1 fyldt injektionssprøjte med Amsparity i en bakke (ligger i æsken)
  - 1 alkoholserviet (ligger i æsken)
  - 1 vatkugle eller gazestykke (ikke inkluderet i Amsparity-æsken)
  - En egnet beholder til skarpe genstande (ikke inkluderet i Amsparity-æsken).

**Vigtigt:** Hvis du har spørgsmål om den fyldte injektionssprøjte med Amsparity eller om medicinen, skal du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

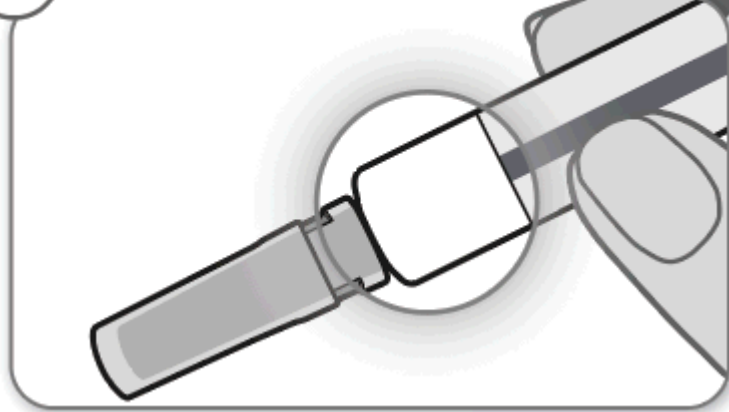


## 2. Klargøring

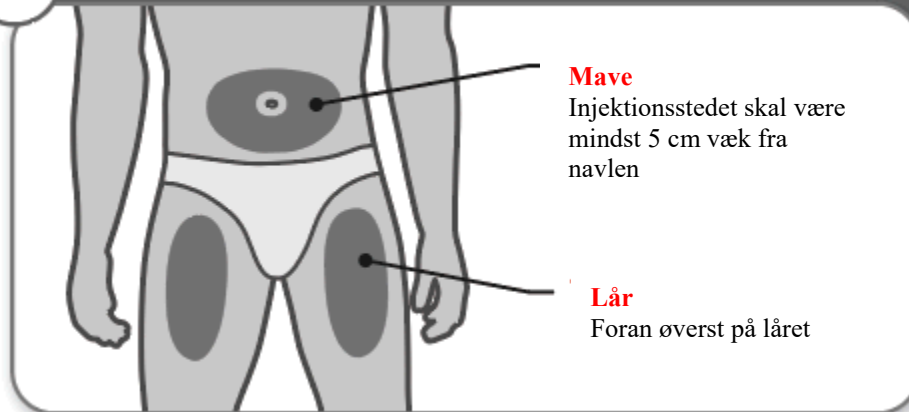
- Tag Amsparity-æsken ud af køleskabet.
- Åbn æsken, og tag bakken med den fyldte injektionssprøjte ud.
- Undersøg æsken og bakken. **Må ikke anvendes**, hvis:
  - udløbsdatoen er overskredet
  - den har været frosset eller er blevet optøet
  - den har været tabt, heller ikke selv om den ser ubeskadiget ud
  - den har været uden for køleskabet i mere end 30 dage
  - den synes at være beskadiget
  - forseglingerne på en ny æske er brudt.
- Hvis noget af ovenstående er gældende, skal du kassere den fyldte injektionssprøjte på samme måde som en brugt sprøjte. Du skal bruge en ny fyldt injektionssprøjte til at give dig din injektion.
- Vask hænderne med vand og sæbe, og tør dem fuldstændigt.
- Hvis du har yderligere spørgsmål om medicinen, bedes du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.



- Træk papirforseglingen af bakken.
- Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af bakken, og læg den originale æske med eventuelle ubrugte fyldte injektionssprøjter tilbage i køleskabet.
- Brug **ikke** sprøjten, hvis den synes beskadiget.
- Den fyldte injektionssprøjte kan bruges lige fra køleskabet. Du vil muligvis finde, at det reducerer svien og gener, hvis du bruger den fyldte injektionssprøjte ved stuetemperatur. Lad den fyldte injektionssprøjte ligge ved stuetemperatur, beskyttet mod direkte sollys, i 15 til 30 minutter før injektionen.
- Tag **ikke** kanylens beskyttelseshætte af den fyldte injektionssprøjte, før du er klar til at injicere.
- **Hold altid den fyldte injektionssprøjte ved sprøjtecyklinderen for at forhindre beskadigelse.**

**4****Tjek din medicin**

- Se nøje på din medicin gennem vinduet.
- Vip forsigtigt den fyldte injektionssprøjte frem og tilbage for at kontrollere medicinen.
- Du **må ikke** ryste den fyldte injektionssprøjte. Omrystning kan skade din medicin.
- Sørg for, at medicinen i den fyldte sprøjte er klar og farveløs til meget lysebrun og uden flager eller partikler. Det er normalt at kunne se en eller flere luftbobler i vinduet. Forsøg **ikke** at fjerne luftbobler.
- Hvis du har yderligere spørgsmål om medicinen, bedes du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.

**5****Vælg og forbered injektionsstedet****Mave**

Injektionsstedet skal være mindst 5 cm væk fra navlen

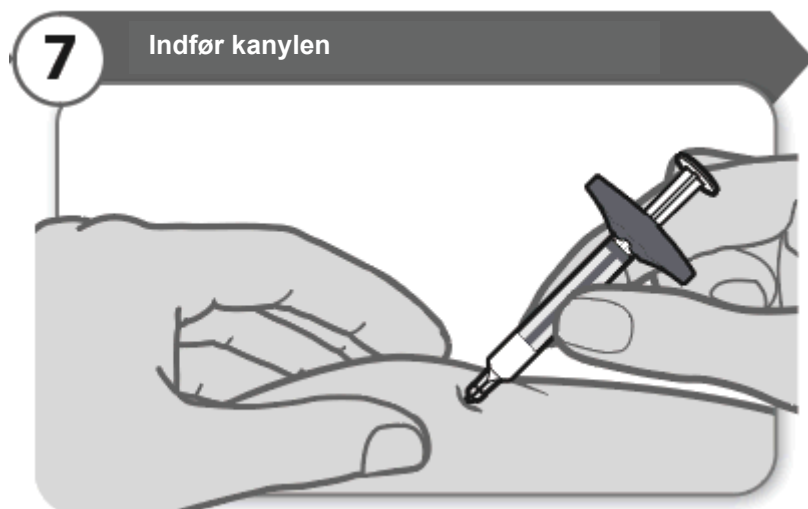
**Lår**

Foran øverst på låret

- Vælg et nyt sted hver gang, du giver dig selv en injektion.
- Du **må ikke** injicere i områder, hvor der er knogler, eller i områder på huden, der har blå mærker, er røde, gør ondt (er ømme) eller er hårde. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.
  - Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere direkte i hævet, tyk, rød hud eller i områder med afskalninger eller læsioner på din hud.
- Injicér **ikke** gennem tøjet.
- Tør injektionsstedet af med alkoholservietten.
- Lad injektionsstedet tørre.

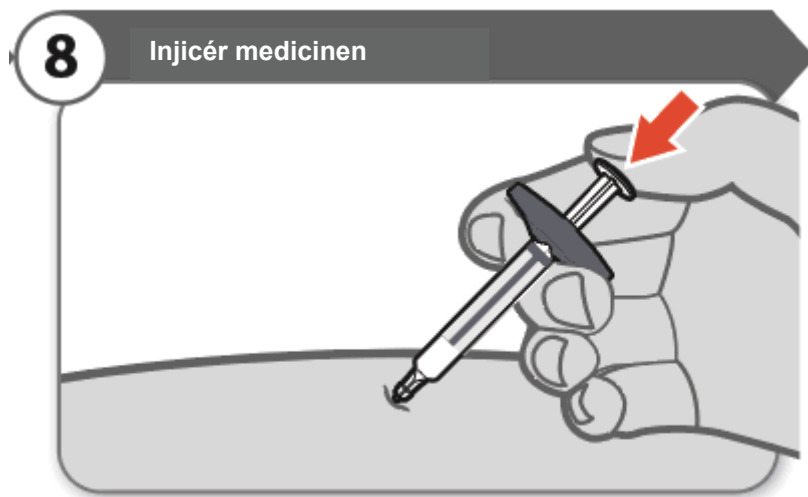


- Hold den fyldte injektionssprøjte ved sprøjtecylinderen. Træk forsigtigt kanylens beskyttelseshætte lige af og væk fra kroppen, når du er klar til at injicere.
- Det er normalt at se et par dråber medicin ved spidsen af kanylen, når du tager kanylens beskyttelseshætte af.
- Smid kanylens beskyttelseshætte væk i en dertil beregnet kanyleboks.  
**Note:** Vær forsigtig, når du håndterer den fyldte injektionssprøjte for at undgå en utilsigtet kanylestikskade.

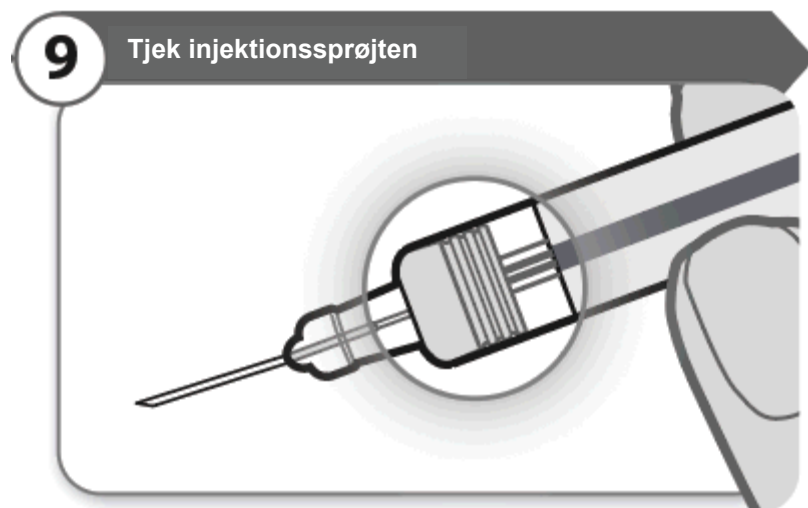


- Grib forsigtigt fat i en hudfold i det rensede injektionssted.
- Indfør kanylen til sin fulde dybde i huden i en 45 graders vinkel, som vist.
- Når kanylen er indført, kan du slippe hudfolden.
- **Vigtigt:** Du **må ikke** stikke kanylen ind i huden to gange. Hvis du allerede har stukket kanylen ind i huden og derefter ændrer mening om injektionsstedet, skal du bruge en ny fyldt injektionssprøjte.

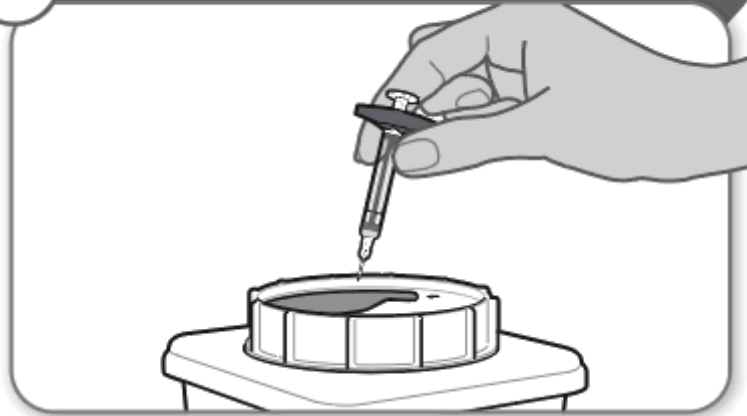




- Med et langsomt og konstant tryk skubber du stemplet hele vejen ned, indtil cylinderen er tom. Det tager normalt 2 til 5 sekunder at afgive en dosis  
**Note:** Det anbefales, at du holder den fyldte injektionssprøjte i huden i yderligere 5 sekunder efter, at stemplet er blevet trykket helt i bund.
- Træk kanylen ud af huden i samme vinkel, som den blev indført.



- Tjek, at medicinen er helt tømt fra den fyldte injektionssprøjte.
- **Kanylen må aldrig indføres igen.**
- **Hætten må aldrig sættes på kanylen igen.**  
**Note:** Hvis den grå stempelprop ikke befinder sig i den viste position, har du muligvis ikke injiceret al medicin. Tal straks med lægen, sygeplejerske eller apoteket.

**10****Bortskaf den brugte injektionssprøjte**

- Bortskaf injektionssprøjten med det samme, som anvist af din læge, sygeplejerske eller apoteket og i henhold til de lokale sundheds- og sikkerhedsbestemmelser.

**11****Efter injektionen**

- Se nøje på injektionsstedet. Hvis der ses blod, anvendes en ren vatkugle eller et stykke gaze til at trykke let ned på injektionsstedet i nogle få sekunder.
- Gnid **ikke** på injektionsstedet.

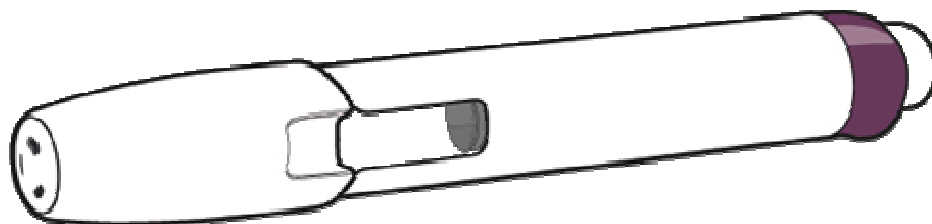
**Note:** Opbevar eventuelle ubrugte injektionssprøjter i køleskabet i den originale æske.

Se ovenfor

Indlægsseddel: Information til brugeren

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen adalimumab



▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Lægen vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under behandlingen med Amsparity. Opbevar dette patientkort på dig.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Amsparity
3. Sådan skal du bruge Amsparity
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Amsparity indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på kroppens immunforsvar.

Amsparity er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme:

- Reumatoid artrit,
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- Pædiatrisk entesopati-relateret artrit,
- Ankyloserende spondylitis,
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis,
- Psoriasisartrit,
- Psoriasis,
- Hidrosadenitis suppurativa,
- Crohns sygdom,
- Colitis ulcerosa og
- Ikke-infektøs uveitis.

Det aktive stof i Amsparity, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Adalimumab bindes til et andet protein (kaldet tumornekrosefaktor eller TNF- $\alpha$ ), som er involveret i immunforsvarssystemet og er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme, der er nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF- $\alpha$  blokerer Amsparity for dets virkning og reducerer betændelsen ved disse sygdomme.

### Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Amsparity bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til svær aktiv reumatoid artrit, vil du evt. først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity til behandling af din reumatoide artrit.

Amsparity kan også anvendes til behandling af svær, aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Amsparity kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

Normalt gives Amsparity sammen med methotrexat. Hvis din læge mener, at behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig, kan Amsparity anvendes alene.

### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, som sædvanligvis først ses i barndommen.

Amsparity bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år. Patienterne vil evt. først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil patienterne få Amsparity til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit.

### Pædiatrisk entesopati-relateret artrit

Pædiatrisk entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk lidelse i leddene og de steder, hvor senerne hæfter til knoglerne.

Amsparity bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6 til 17 år. Patienterne vil evt. først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil patienterne få Amsparity til behandling af deres entesopati-relaterede artrit.

### Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske sygdomme i rygsøjlen.

Amsparity anvendes hos voksne til behandling af disse tilstande. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

### Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Amsparity bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Amsparity kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

### Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en inflammatorisk hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, der fører til øget produktion af hudceller.

Amsparity bruges til at behandle moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne. Amsparity bruges også til at behandle svær plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem medicin, der påføres huden, og behandlinger med UV-lys enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

### Hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på indersiden af lårene, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Amsparity bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge fra 12 år. Amsparity kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan blive behandlet med andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity.

### Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Amsparity bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år.

Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du få Amsparity til reduktion af sygdomstegn og symptomer på din Crohns sygdom.

### Colitis ulcerosa hos voksne og børn

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Amsparity bruges til at behandle moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne og børn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du måske først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

### Ikke-infektøs uveitis hos voksne og børn.

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Amsparity virker ved at reducere denne betændelse.

Amsparity bruges til at behandle

- Voksne med ikke-infektøs uveitis, hvor der er betændelse i den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, hvor der er betændelse i den forreste del af øjet.

Du kan blive behandlet med andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Amsparity for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Amsparity**

### **Brug ikke Amsparity**

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, herunder aktiv tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner forbundet med et svækket immunsystem). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- hvis du lider af moderat eller svær hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Amsparity.

Det er vigtigt, at du og din læge registrerer handelsnavnet og batchnummeret på din medicin.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis du oplever allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Amsparity, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

#### Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Amsparity. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Amsparity. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virusser, svampe, parasitter eller bakterier eller andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektiøse organismer) og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

#### Tuberkulose (TB)

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Amsparity påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit patientkort.
- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose.

- Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose.
- Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

### Rejse/tilbagevendende infektion

- Fortæl din læge, hvis du har boet eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmosis, coccidioidomykose eller blastomykose er endemiske (findes).
- Fortæl lægen, hvis du har tilbagevendende infektioner eller andre tilstande, der forøger risikoen for infektioner.
- Du skal være særligt opmærksom på tegn på infektion, mens du er i behandling med Amsparity. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. Adalimumab kan reaktivere HBV-infektion hos personer, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### 65 år eller ældre

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Amsparity. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Amsparity. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager Amsparity. Din læge kan anbefale midlertidigt at standse behandlingen med Amsparity.

### Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Amsparity. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer som ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende følelse et sted i kroppen.

### Vaccination

- Visse vacciner indeholder levende, men svækkede former for sygdomsforårsagende bakterier eller vira, der kan forårsage infektioner, og må ikke gives under behandling med Amsparity. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Amsparity. Hvis du får Amsparity, mens du er gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Amsparity under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

## Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Amsparity, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt.

## Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

## Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos børn og voksne, som tager adalimumab eller andre TNF- $\alpha$ -hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræft, der påvirker blodceller og knoglemarv). Når du tager Amsparity, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Amsparity.
- Derudover er der set tilfælde af non-melanom-hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der ses nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af andre kræftformer end lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF- $\alpha$ -hæmmer. Hvis du har KOL eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF $\alpha$ -hæmmer er passende for dig.

## Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Amsparity resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

## **Brug af anden medicin sammen med Amsparity**

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Amsparity kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (for eksempel sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Amsparity sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Kombination af adalimumab samt andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept anbefales ikke på grund af en mulig øget risiko for



infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

### **Graviditet og amning**

Du bør overveje at bruge passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Amsparity.

Hvis du er gravid, har mistanke, om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amsparity bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.

Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.

Amsparity kan anvendes under amning.

Hvis du har fået Amsparity, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Amsparity under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Amsparity kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelser og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo), efter at have taget Amsparity.

### **Amsparity indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natrium-frit”.

## **3. Sådan skal du bruge Amsparity**

Brug altid lægemidlet nøjagtig efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge kan udskrive Amsparity i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Amsparity injiceres under huden (subkutan anvendelse).

### **Voksne med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis**

Den almindelige dosis til voksne med reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisarthritis er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid arthritis, fortsættes der med methotrexat under behandling med Amsparity. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Amsparity anvendes alene.

Hvis du har reumatoid arthritis og ikke får methotrexat i kombination med din Amsparity-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

### Børn, unge og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

*Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 20 mg hver anden uge.

*Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis Amsparity er 40 mg hver anden uge.

### Børn, unge og voksne med entesopati-relateret artrit

*Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis Amsparity er 20 mg hver anden uge.

*Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis Amsparity er 40 mg hver anden uge.

### Voksne med psoriasis

Den sædvanlige dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Amsparity så længe, som lægen har bedt dig om det. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

### Børn og unge med plaque-psoriasis

*Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg*

Den anbefalede dosis af Amsparity er en startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

*Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere*

Den anbefalede dosis af Amsparity er en startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

### Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Den sædvanlige dosering ved hidrosadenitis suppurativa er en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på én dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes der med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

### Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosering af Amsparity er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge senere. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

## Voksne med Crohns sygdom

Den sædvanlige dosering ved Crohns sygdom er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller som to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) 2 uger senere og derefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

## Børn og unge med Crohns sygdom

### *Børn og unge fra 6 til 17 år, der vejer mindre end 40 kg*

Den sædvanlige dosering er en startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg startende to uger senere.

Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan lægen øge dosishyppigheden til 20 mg hver uge.

### *Børn og unge fra 6 til 17 år, der vejer 40 kg eller mere*

Den sædvanlige dosering er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

## Voksne med colitis ulcerosa

Den normale dosis Amsparity til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg indledningsvist (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage), dernæst 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere og herefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

## Børn og unge med colitis ulcerosa

### *Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg*

Den sædvanlige startdosis af Amsparity er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

### *Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover*

Den sædvanlige startdosis af Amsparity er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

### Voksne med ikke-infektøs uveitis

Den normale dosis for voksne med ikke-infektøs uveitis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Amsparity så længe, som lægen har anvist.

Ved ikke-infektøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Amsparity. Amsparity kan også anvendes alene.

### Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg*

Den sædvanlige dosis af Amsparity er 20 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en startdosis på 40 mg, som kan indgives en uge før opstart af den sædvanlige dosis.

*Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg*

Den sædvanlige dosis af Amsparity er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en startdosis på 80 mg, som kan indgives en uge før opstart af den sædvanlige dosis.

### **Anvendelsesmåde og administrationsvej**

Amsparity indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Detaljerede anvisninger i, hvordan Amsparity injiceres, brugsanvisningen, er at finde i slutningen af denne indlægsseddel.**

### **Hvis du har brugt for meget Amsparity**

Hvis du ved et uheld injicerer Amsparity hyppigere, end du bør, skal du ringe til lægen eller apotekspersonalet og forklare, at du har taget mere end, hvad der er ordineret. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at bruge Amsparity**

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Amsparity, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

### **Hvis du holder op med at bruge Amsparity**

Beslutningen om at stoppe med at bruge Amsparity skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen efter, at behandlingen er ophørt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som

kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Amsparity-injektion.

**Søg straks lægehjælp**, hvis du bemærker en af de følgende tegn:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion;
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder;
- besvær med at trække vejret eller synke;
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse eller når du ligger ned, eller hævede fødder.

**Kontakt lægen så hurtigt som muligt**, hvis du bemærker noget af følgende:

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, utilpashed, sår, tandproblemer, svie ved vandladning, svækkelse eller træthed eller hoste;
- symptomer på nerveproblemer, såsom snurren, følelseløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben;
- tegn på hudkræft, såsom en bule eller et åbent sår, som ikke vil hele;
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

De tegn og symptomer, der er beskrevet ovenfor, kan repræsentere bivirkningerne nedenfor, som er blevet observeret med adalimumab:

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe);
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse);
- hovedpine;
- mavesmerter;
- kvalme og opkastning;
- udslæt;
- smerter i muskler og led.

**Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza);
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm);
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild);
- øreinfektioner;
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår);
- infektioner i kønsvejene;
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelseløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);

- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (følelse af, at lokalet drejer rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en massiv hævelse med koaguleret blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalen;
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand);
- syrerreflukssygdom;
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund);
- kløe;
- kløende udslæt;
- blå mærker;
- inflammation i huden (såsom eksem);
- fingernegle og tånegle knækker;
- øget svedtendens;
- hårtab;
- nye udbrud eller forværring af psoriasis;
- muskelspasmer;
- blod i urinen;
- nyreproblemer;
- brystmerter;
- ødem (væskeophobning i kroppen, som forårsager, at det berørte væv hæver);
- feber;
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker;
- nedsat helingsevne.

### **Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske (usædvanlige) infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner), som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat;
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis);
- øjeninfektioner;
- bakterieinfektioner;
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis);
- kræfttyper, herunder kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom), og melanom (en type hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nerveskade);
- slagtilfælde;
- dobbeltsyn;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- hjertetilfælde;

- sækformet udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar;
- lungesygdom, som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation);
- blodprop i lungerne (lungeemboli);
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion);
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen;
- synkebesvær;
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet);
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (opbygning af fedt i levercellerne);
- nattesved;
- ar;
- unormal muskelnedbrydning;
- systemisk lupus erythematosus (en sygdom i immunsystemet, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer);
- søvnapbrydelser;
- impotens;
- inflammationer.

#### **Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv);
- alvorlig allergisk reaktion med shock;
- dissemineret sklerose;
- nerveforstyrrelser (såsom betændelse i synsnerven og Guillain-Barrés syndrom, der er en tilstand, der kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop);
- hjertestop;
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne);
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen);
- hepatitis (leverbetændelse);
- genopblussen af hepatitis B-infektion;
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem);
- betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis);
- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenzalignende symptomer og udslæt med blærer);
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner;
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme);
- lupus-lignende syndrom;
- angioødem (lokal hævelse af huden);
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt).

#### **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft);
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, giver ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

### **Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymmer.

### **Almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer;
- nedsat antal blodplader;
- forhøjet urinsyre i blodet;
- unormale blodmålinger af natrium;
- lave blodmålinger af calcium;
- lave blodmålinger af fosfat;
- højt blodsukker;
- høje blodmålinger af laktatdehydrogenase;
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet;
- lavt kalium i blodet.

### **Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (lever-relateret blodprøve).

### **Sjældne** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/æskan efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

#### Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt fyldt pen med Amsparity opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en periode på højst 30 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og opbevaret ved stuetemperatur, **skal pennen bruges inden for 30 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskabet.

Du skal registrere den dato, hvor pennen først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.



Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Amsparity indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, edetatdinatriumdihydrat, L-methionin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Amsparity 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen udleveres som en steril opløsning af 40 mg adalimumab opløst i 0,8 ml injektionsvæske.

Amsparity fyldt pen indeholder en klar, farveløs til meget lysebrun opløsning af adalimumab.

Hver pakning indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldte penne til patientbrug med henholdsvis 2 (1 i reserve), 2, 4 eller 6 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Amsparity kan eventuelt fås i hætteglas, fyldte injektionssprøjter og og/eller fyldte penne.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

### Fremstiller

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**

**Nederland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

#### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

#### **France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

#### **România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

#### **Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

#### **Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

#### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

#### **Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

#### **Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

#### **Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

#### **Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

#### **Sverige**

Pfizer AB  
Tel: 46 (0)8 550 520 00

#### **Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**BRUGSANVISNING**  
Amsparity (adalimumab)  
Fylt enkeltdosis-pen  
40 mg  
til subkutan injektion

**Gem indlægssedlen. Disse anvisninger viser trinvis, hvordan du forbereder og giver en injektion.**

**Opbevar pennen med Amsparity i køleskabet ved en temperatur på 2-8 °C.**

**Opbevar pennen med Amsparity i den originale æske indtil anvendelse for at beskytte den mod direkte sollys.**

**Ved behov, f.eks. hvis du rejser, kan du opbevare pennen med Amsparity ved stuetemperatur op til 30 °C i op til 30 dage.**

**Amsparity, injektionsmaterialer og al anden medicin skal opbevares utilgængeligt for børn.**

Amsparity til injektion leveres i en fylt engangspen, der indeholder en enkelt dosis medicin. Forsøg **ikke** at injicere Amsparity selv, før du har læst og forstået brugsanvisningen. Hvis din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet beslutter, at du eller en omsorgsperson vil kunne give dig injektionerne med Amsparity derhjemme, skal du modtage oplæring i, hvordan du klargør og injicerer Amsparity korrekt.

Det er også vigtigt at tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for at være sikker på, at du forstår vejledningen vedrørende dosering af Amsparity. Som en hjælp til at huske, hvornår du skal injicere Amsparity, kan du sætte mærker i en kalender på forhånd. Spørg din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du eller din omsorgsperson har spørgsmål om den korrekte måde at injicere Amsparity på.

Efter passende oplæring kan Amsparity til injektion selvadministreres eller gives af en omsorgsperson.

## 1. Nødvendige materialer

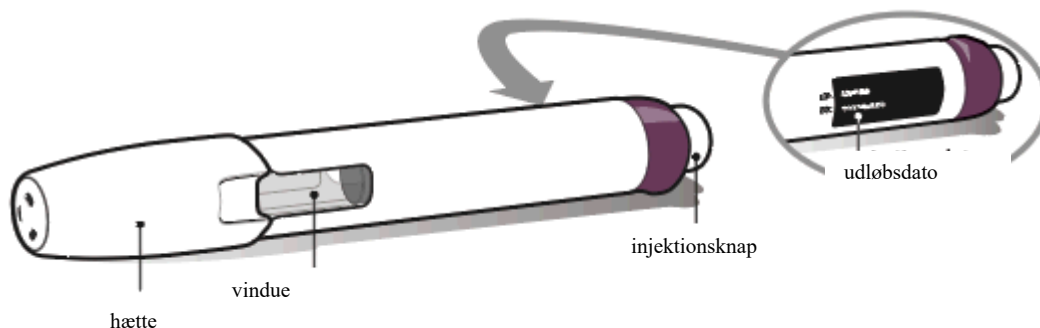
- Du har brug for følgende materialer til hver injektion af Amsparity. Læg følgende ting på en ren, flad overflade.
  - 1 Amsparity-pen (ligger i æsken)
  - 1 alkoholserviet (ligger i æsken)
  - 1 vatkugle eller gazestykke (ikke inkluderet i Amsparity-æsken)
  - En egnet kanyleboks (ikke inkluderet i Amsparity-æsken).

**Vigtigt:** Hvis du har spørgsmål om pennen med Amsparity eller om medicinen, skal du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

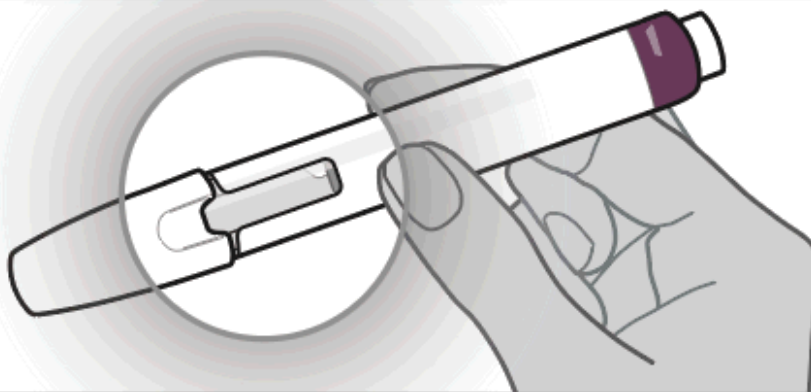
## 2. Klargøring

- Tag Amsparity-æsken ud af køleskabet.
- Tag 1 Amsparity-pen og alkoholservietten ud. Beskyt pennen mod direkte sollys. Læg den originale æske med eventuelle ubrugte penne tilbage i køleskabet.
- Pennen må **ikke** anvendes, hvis
  - pennen eller æsken med pennen er blevet tabt, heller ikke selv om den ser ubeskadiget ud
  - den har været frosset eller er blevet optøet
  - den synes at være beskadiget
  - forseglingerne på en ny æske er brudt
  - den har været uden for køleskabet i mere end 30 dage
  - udløbsdatoen er overskredet.
- Hvis noget af ovenstående er gældende, skal du kassere pennen på samme måde som en brugt pen. Du skal bruge en ny pen til at give dig din injektion.
- Pennen kan bruges lige fra køleskabet.

- Du vil muligvis finde, at det reducerer svien og gener, hvis du bruger pennen ved stuetemperatur. Lad pennen ligge ved stuetemperatur, beskyttet mod direkte sollys, i 15 til 30 minutter før injektionen.
- Vask hænderne med vand og sæbe, og tør dem fuldstændigt.
- Hætten må **ikke** tages af, før du er klar til at injicere.



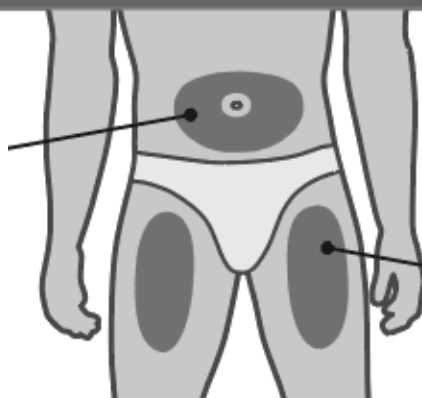
### 3 Tjek din medicin



- Se nøje på din medicin gennem vinduet.
- Vip forsigtigt pennen frem og tilbage for at kontrollere medicinen.
- Du **må ikke** ryste pennen. Omrystning kan skade din medicin.
- Kontrollér, at medicinen i pennen er klar og farveløs til meget lysebrun og uden flager eller partikler. Det er normalt at kunne se en eller flere luftbobler i vinduet. Forsøg **ikke** at fjerne luftbobler.
- Hvis du har yderligere spørgsmål om medicinen, bedes du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket.

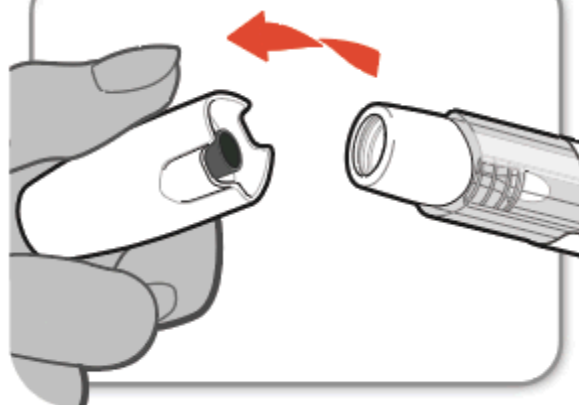
**4****Vælg og forbered injektionsstedet****Mave**

Injektionsstedet skal være mindst 5 cm væk fra navlen

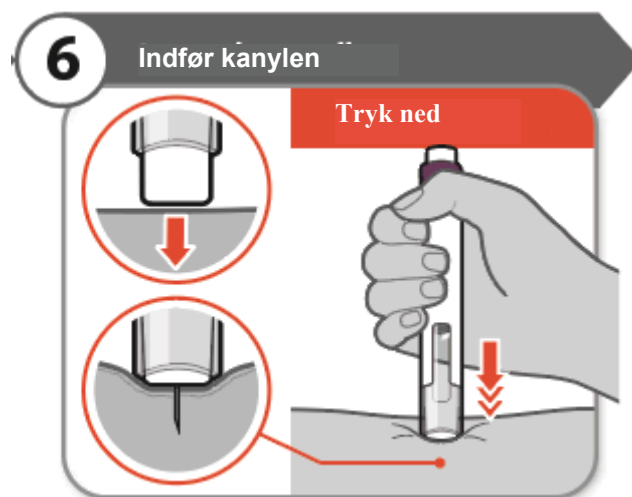
**Lår**

Foran øverst på låret

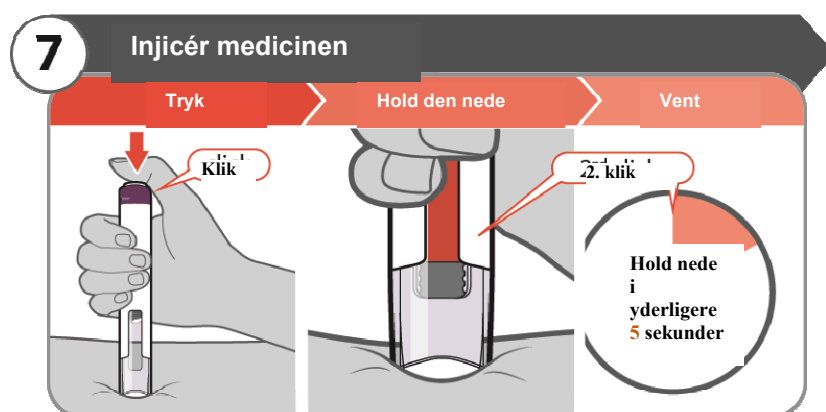
- Vælg et nyt sted hver gang, du giver dig selv en injektion.
- Du må **ikke** injicere i områder, hvor der er knogler, eller i områder på huden, der har blå mærker, er røde, gør ondt (er ømme) eller er hårde. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.
  - Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere direkte i hævet, tyk, rød hud eller i områder med afskalninger eller læsioner på din hud.
- Injicér **ikke** gennem tøjet.
- Tør injektionsstedet af med alkoholservietten.
- Lad injektionsstedet tørre.

**5****Tag hættten af**

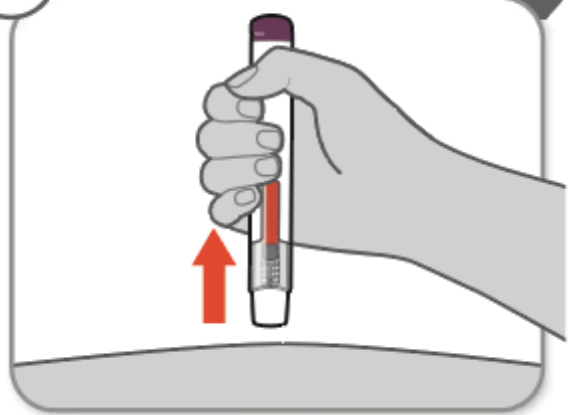
- Drej hættten, og træk den af
- Bortskaf hættten i en kanyleboks; den skal ikke bruges igen.
- Det er normalt at se et par dråber medicin ved spidsen af kanylen, når du tager hættten af.  
**Forsigtig:** Håndtér din pen med forsigtighed for at undgå en utilsigtet kanylestikskade.  
**Note:** Kanylebeskyttelsen bliver inden i hættten efter aftagning.



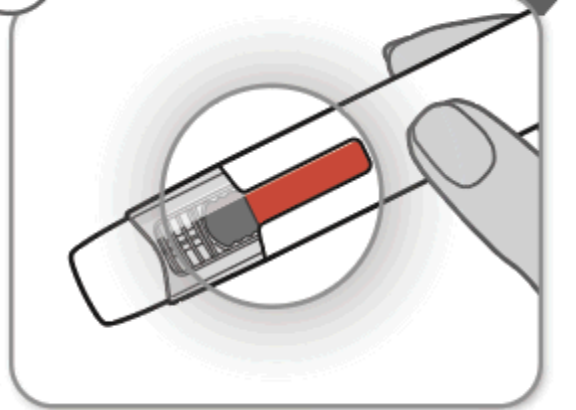
- **Tryk** pennen godt ned mod huden i en vinkel på 90 grader, som vist.  
**Note:** Kanylen går gennem huden, idet du trykker pennen ned. Injektionsknappen åbnes, når du trykker pennen godt nok ned.
- **Hold pennen trykket ned mod huden indtil trin 8.**
- **Vigtigt:** Du **må ikke** stikke kanylen ind i huden to gange, hvis du ændrer mening om injektionsstedet. Du skal bruge en ny pen, hvis du allerede har stukket kanylen ind i huden.



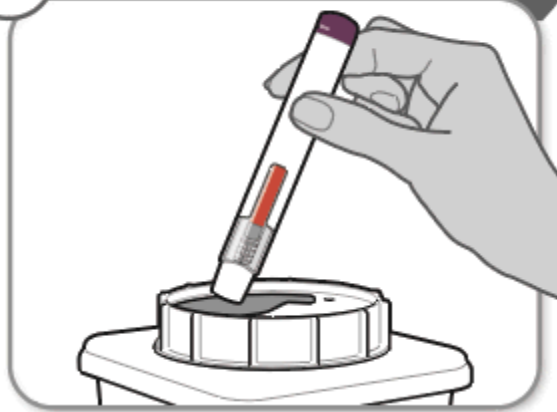
- **Tryk** injektionsknappen helt ned, og du vil høre et klik. Du kan slippe injektionsknappen, så snart injektionen er startet.
- **Bliv ved med at holde** pennen godt ned mod huden, mens den orange bjælke bevæger sig hen over vinduet. Det tager normalt 3 til 10 sekunder at afgive en dosis.
- **Vent** i mindst 5 sekunder mere efter 2. klik, så medicinen kan blive absorberet.  
**Note:** Hvis du ikke kan trykke injektionsknappen ned, er det fordi, du ikke presser pennen tilstrækkeligt godt ned mod huden. Fjern fingeren fra injektionsknappen, og pres pennen mere fast ned mod huden. Prøv derefter at trykke på knappen igen. Hvis dette ikke virker, kan du gøre injektionsstedet mere fast ved at strække eller knibe huden, og derved gøre det nemmere at trykke injektionsknappen ned.

**8****Fjern pennen**

- **Fjern ikke pennen, før du har ventet i mindst 5 sekunder efter 2. klik.**
- Fjern pennen fra huden.  
**Note:** Når du fjerner pennen fra huden, bliver kanylen automatisk beskyttet.
- Hvis du bemærker mere end en lille dråbe medicin på huden efter injektionen, skal du vente lidt længere, næste gang du injicerer, før du fjerner pennen fra huden.

**9****Tjek vinduet**

- Du bør se en orange bjælke i vinduet.
- Hvis vinduet ikke er blevet orange, eller hvis det ser ud som om, medicinen stadig injiceres, betyder det, at du ikke har fået en fuld dosis. Tal straks med lægen, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- **Du må ikke injicere endnu en dosis.**

**10****Bortskaf den brugte pen**

- Bortskaf pennen med det samme, som anvist af din læge, sygeplejerske eller apoteket og i henhold til de lokale sundheds- og sikkerhedsbestemmelser.

**11****Efter din injektion**

- Se nøje på injektionsstedet. Hvis der ses blod, anvendes en ren vatkugle eller et stykke gaze til at trykke let ned på injektionsstedet i nogle få sekunder.
- Gnid **ikke** på injektionsstedet.  
**Note:** Opbevar eventuelle ubrugte penne i køleskabet i den originale æske.

Se ovenfor

Indlægsseddel: Information til brugeren