

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldte 0,2 ml enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab.

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver 20 mg dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Juvenil idiopatisk artrit

*Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit*

Humira 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 anti-reumatiske lægemidler (DMARDs). Humira kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig (for effektivitet ved monoterapi se pkt 5.1). Humira er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

*Entesopati-relateret artrit*

Humira 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

Humira 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 til, topikal behandling eller lysbehandling.

Pædiatrisk Crohns sygdom

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira 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 eller, som ikke er egnet til konventionel behandling.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Humira bør initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af de sygdomme, som Humira er indiceret til. Oftamologer rådes til at konsultere en passende specialist inden initiering af behandling med Humira (se pkt. 4.4). Patienter i Humira-behandling bør få udleveret et særligt patientkort.

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Humira, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

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

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

| Patientvægt       | Dosisregime          |
|-------------------|----------------------|
| 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 Humira til patienter under 2 år til denne indikation.

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

#### Entesopati-relateret artrit

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

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

| Patientvægt       | Dosisregime          |
|-------------------|----------------------|
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg hver anden uge |
| ≥ 30 kg           | 40 mg hver anden uge |

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

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

#### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

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

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

| Patientvægt       | 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 Humira er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandlingsvarighed følges.

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

Det er ikke relevant at bruge Humira til patienter under 4 år til denne indikation.

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

#### *Pædiatrisk Crohns sygdom*

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

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

| Patientvægt | Induktionsdosering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Vedligeholdelsesdosis<br>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 induktionsdosering:</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 induktionsdosering:</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 Humira til børn under 6 år til denne indikation

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

#### *Pædiatrisk uveitis*

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

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

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

| Patientvægt | Dosisregime                                        |
|-------------|----------------------------------------------------|
| < 30 kg     | 20 mg hver anden uge i kombination med methotrexat |
| ≥ 30 kg     | 40 mg hver anden uge i kombination med methotrexat |

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

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

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

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

#### Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

#### Administration

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

Humira er tilgængelig i andre styrker og lægemiddelformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

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

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

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske præparater skal navn og batchnummeret for det administrerede præparat registreres tydeligt.

#### 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 Humira. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fire måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Humira 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, kokcidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Humira overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Humira, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Humira 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 Humira til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige 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, virus eller andre opportunistiske infektioner såsom listeriose, legionellose og pneumocystis er blevet rapporteret hos patienter, som fik Humira.

I kliniske studier er der set andre alvorlige infektioner inklusive pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og septikæmi. 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 Humira. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstra-pulmonal (f.eks. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Humira påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte patientens detaljerede sygdomshistorie med tuberkuloseanamnese 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 alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Humira-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 Humira startes.

Inden start af behandling med Humira 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 Humira. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er aktiv tuberkulose reaktiveret, mens de har været i behandling med Humira.

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 Humira.

### *Andre opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive fungicide infektioner, er observeret hos patienter, som modtog Humira. Disse infektioner er ikke konsekvent blevet erkendt hos patienter, som tager 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 samtidig shock, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Humira skal omgående afbrydes. Diagnosticering og empirisk antimykotisk behandling af disse patienter bør tages 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, som fik en TNF-antagonist herunder Humira (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Humira. 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 kræver behandling med Humira, 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 anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Humira seponeres og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling initieres.

### Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Humira, 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 optisk neurit og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Humira 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 Humira og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

### Allergiske reaktioner

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

### Immunsuppression

I et studie, hvor 64 patienter med reumatoid arthritis blev behandlet med Humira, 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 arthritis 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 hepatosplenisk T-celle lymfomer med Humira 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 Humira bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Humira 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 Humira er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Humira 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 ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Humira. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcelle karcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

I et eksplorativt klinisk studie, hvor anvendelsen af et andet 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 Humira. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Humira, 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 Humira.

### Vaccinationer

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

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

Patienter i Humira-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 Humira. Humira bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Humira kontraindikerer ved moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3). Behandling med Humira skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

### Autoimmune processer

Behandling med Humira kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Humira har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Humira 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 Humira (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 øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Humira. 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 Humira, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Humira.

### Tyndtarms-obstruktion

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 Humira forværrer eller forårsager forsnævring.

## Ældre

Hyppigheden af alvorlige infektioner var højere hos Humira-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 risiko for infektioner ved behandling af ældre patienter.

## Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

## Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver 20 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

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

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

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

Kombination af Humira 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 Humira-behandling.

### Graviditet

Prospektivt indsamlede data for 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 ikke stigning i hyppighed af misdannelser hos nyfødte.

I et prospektivt kohorte registerstudie, blev 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 inkluderet. Det primære endepunkt var prævalensen i forekomst af fødsler med større misdannelser. Hyppigheden af graviditeter, som blev afsluttet med mindst et levende født 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 (ukorrigerede OR 1,31; 95% KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5%) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4%) hos ubehandlede kvinder med CD (ukorrigerede OR 1,14; 95% KI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline forskelle) var 1,10 (95% KI 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 dødsfødsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

I et toksicitetstudie, hvor man undersøgte udviklinger på 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 i 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 maternale serumniveau. Når immunglobulin G proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen effekt hos den/det brystnærede nyfødte/spædbarn. Humira 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**

Humira kan have en mindre påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vertigo og svækket syn kan forekomme efter administration af Humira (se pkt 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Humira blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og åbne 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, som omfattede 6.089 patienter, der fik Humira, 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 Humira, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

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

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for Humira. TNF-antagonister, såsom Humira påvirker immunsystemet og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektion og cancer.

Ved brug af Humira 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-Johnson 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  $< 1/10$ ); 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 frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste frekvens, 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, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes-pneumoni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                      | Almindelig       | Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelssinfektioner (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 pylonephritis), svampeinfektioner ledinfektioner |

| Systemorganklasser                                                    | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Ikke almindelig  | Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion)<br>bakterielle infektioner,<br>øjeninfektioner,<br>diverticulitis <sup>1)</sup> |
| Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypper)* | Almindelig       | Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benign neoplasmer                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Ikke almindelig  | Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**                                                                                                                                                                       |
|                                                                       | Sjælden          | Leukæmi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                       | Ikke kendt       | Hepatosplenisk T-celle-lymfom <sup>1)</sup> , Merkelcelle karcinom (kutant neuroendokrint karcinom) <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                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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, hypokalcaemi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering                                                                                                                                                            |
| Psykiske forstyrrelser                                                | Almindelig       | Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni                                                                                                                                                                                                                 |

| Systemorganklasser                | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                    |
| Øjne                              | Almindelig       | Synsforstyrrelser, 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, kongestiv hjertesvigt                                                                  |
|                                   | Sjælden          | Hjertestop                                                                                                                      |
| Vaskulære sygdomme                | Almindelig       | Hypertension, rødme, hæmatom                                                                                                    |
|                                   | Ikke almindelig  | Aorta-aneurisme, 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> |
|                                   | Sjælden          | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                      |

| <b>Systemorganklasser</b>         | <b>Hyppighed</b> | <b>Bivirkning</b>                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mave-tarm-kanalen                 | Meget almindelig | Abdominalsmerter, kvalme og opkastning                                                                                                                                                                                                                 |
|                                   | Almindelig       | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal refluks sygdom, Sjøgrens syndrom                                                                                                                                                                  |
|                                   | Ikke almindelig  | Pankreatit, dysfagi ansigtsødem                                                                                                                                                                                                                        |
|                                   | Sjælden          | Intestinal perforation <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| Lever og galdeveje *              | Meget almindelig | Forhøjede leverenzymmer                                                                                                                                                                                                                                |
|                                   | Ikke almindelig  | Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin                                                                                                                                                                                    |
|                                   | Sjælden          | Hepatit 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, hyperhidrosis, alopeci <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                                                                                                                                                                                                            |



| Systemorganklasser                                        | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | 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                                                                                                                                                                                                |
| 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       | Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase |
|                                                           | 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 åben-label forlængelsesstudie

<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 behandles med Humira hver anden uge, var den samme som den kendte sikkerhedsprofil for Humira.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Reaktioner ved injektionsstedet*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9% af de patienter, som blev behandlet med Humira, reaktioner ved injektionsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved 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 Humira-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 Humira, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med Humira blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonær histoplasmose, blastomykose, kokcidiomykose, pneumocytis, 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 lymfeproliferative sygdomme*

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 655,6 patientår i Humira-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 eksponering på 498,1 patientår i Humira-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 Humira-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. I Humira-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale Humira-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 ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 6,8 (4,4-10,5) pr. 1.000 patientår blandt 5.291 Humirabehandlede 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 Humira og 3,8 måneder for de kontrol-behandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt Humira-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræftstilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de Humira-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 Humira-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 åbne 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 ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-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 spontant rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patient-behandlingsår. Den spontant rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patient-behandlingsår (se pkt. 4.4).

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

## *Autoantistoffer*

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit-studie I-V. I disse havde 11,9% af de Humira-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititere ved *baseline* positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med Humira 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 lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

## *Bivirkninger i lever og galdeveje*

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af Humira 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 Humira-behandlede patienter og hos 1,6% af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med Humira 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 Humira-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 Humira hos patienter med polyartikulær juvenile idiopatisk artrit, som var fra 2 til  $<4$  år.

I kontrollerede fase 3-studier af Humira 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 Humira-behandlede patienter og 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

I fase 3-studiet med Humira hos patienter med pædiatrisk Crohns sygdom, der evaluerede virkningen 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 Humira 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 Humira-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 Humira hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

I kontrollerede studier med Humira 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 patienter behandlet med Humira og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4% af patienterne i Humira-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 alvorlige 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 Humira og azathioprin/6-mercaptopurin end med Humira 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

#### 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).

#### Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Humira 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 vævsomdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Humira-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Humira.

Efter behandling med Humira blev 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 arthritis hos voksne*

Humira er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid arthritis-studier. Humiras virkning og bivirkningsprofil 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 alvorlig aktiv reumatoid arthritis, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft

utilstrækkelig virkning, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg Humira eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Humira 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 alvorlig 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 Humira hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Humira hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg Humira/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 alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel 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 Humira eller placebo hver anden uge i 24 uger.

RA-studie V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette studie vurderede virkningen af Humira 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, Humira monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledsader ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg Humira 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. Studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet.

### ACR-respons

Den procent af Humira-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 studie**  
**(Procent af patienter)**

| Respons    | RA-studie I <sup>a**</sup>           |                                                | RA-studie II <sup>a**</sup> |                              | RA-studie III <sup>a**</sup>          |                                                 |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | Humira <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>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 Humira givet hver anden uge

<sup>c</sup> MTX = methotrexat

**\*\*p < 0,01, Humira 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 holdt disse forbedringer sig i 52 uger.

I det åbne forlængelsesstudie RA 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 Humira 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på Humira 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 Humira 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 Humira plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I RA-studie I-IV opnåede Humira-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 artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Humira og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og Humira-monoterapi i uge 52, og virkningen blev opretholdt i 104 uger (se tabel 8).

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

| Respons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.<br><sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af Humira-monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test<br><sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af Humira-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test |              |                 |                     |                      |                      |                      |

I det åbne forlængelsesstudie RA V blev ACR respons bibeholdt når patienterne blev fulgt i op til 10 år. Ud af 542 patienter, som blev randomiseret til Humira 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på Humira 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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Humira-monoterapi. Humira/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ( $p < 0,001$ ) og Humira-monoterapi ( $p < 0,001$ ) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig 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 Humira monoterapi eller Humira/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med Humira. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

#### Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de Humira-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 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 ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Humira-/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 Humira 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. Efter 10 år, blev 79 af 207 patienter, som oprindeligt blev behandlet med 40 mg Humira hver anden uge, evalueret radiografisk. Blandt disse viste 40 patienter ingen progression i strukturel ødelæggelse defineret som mTSS-ændring fra *baseline* på 0,5 eller mindre.

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

|                        | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Humira/MTX<br>40 mg hver<br>anden uge | Placebo/MTX-<br>Humira/MTX (95%<br>konfidensinterval <sup>b</sup> ) | p-værdi              |
|------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score      | 2,7                          | 0,1                                   | 2,6 (1,4- 3,8)                                                      | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosion score          | 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 forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Humira.

<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**

|                   | MTX<br>n=257<br>(95% konfidens-<br>interval) | Humira<br>n=274<br>(95% konfidens-<br>interval) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95% konfidens-<br>interval) | 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              |
| Erosion score     | 3,7 (2,7-4,7)                                | 1,7 (1,0-2,4)                                   | 0,8 (0,4-1,2)                                       | < 0,001              | 0,0082               | < 0,001              |
| JSN score         | 2,0 (1,2-2,8)                                | 1,3 (0,5-2,1)                                   | 0,5 (0-1,0)                                         | < 0,001              | 0,0037               | 0,151                |

<sup>a</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

<sup>b</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af Humira monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test

<sup>c</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af Humira monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra *baseline* i modificeret Total Sharp Score ≤ 0,5) signifikant højere med Humira/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, p<0,001) og Humira monoterapi (henholdsvis 50,7%, p<0,002 og 44,5%, p<0,001).

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat monoterapi, Humira monoterapi eller kombinationsbehandling med Humira 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 Humira 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 Humira 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 åben 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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi end for methotrexat-monoterapi og Humira-monoterapi efter 52 uger. Virkningen blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

### *Plaque-psoriasis hos voksne*

Humiras 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. Humiras 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 Humira 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 åben 40 mg Humira 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 Humira 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 “alvorlig” (41%) og “meget alvorlig” (6%).

I Psoriasis-studie II (CHAMPION) blev Humiras virkning og sikkerhed sammenlignet med methotrexat og placebo hos 271 patienter. Patienterne fik placebo og en startdosis på 7,5 mg methotrexat og derefter dosisøgning op til uge 12 til en maksimum-dosis på 25 mg eller en startdosis på 80 mg Humira 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 Humira *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 sig fra “let” ( $<1\%$ ) til “moderat” (48%), “alvorlig” (46%) og “meget alvorlig” (6%).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3 psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor Humira 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)**  
**Virkningsresultater ved uge 16**

|                                                                                                                                                                    | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>N (%)</b> | <b>Humira 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                                                                                        | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                      |
| <b>PASI 100</b>                                                                                                                                                    | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                      |
| <b>PGA: <i>Clear/minimal</i></b>                                                                                                                                   | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                      |
| <sup>a</sup> Procent af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation<br><sup>b</sup> p<0,001, Humira <i>versus</i> Placebo |                                                |                                                                              |

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

|                                                                                                                                                                                                                        | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥PASI 75</b>                                                                                                                                                                                                        | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                  | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                    |
| <b>PASI 100</b>                                                                                                                                                                                                        | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                    | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                    |
| <b>PGA: <i>Clear/minimal</i></b>                                                                                                                                                                                       | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                  | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                    |
| <sup>a</sup> p<0,001 Humira <i>versus</i> placebo<br><sup>b</sup> p<0,001 Humira <i>versus</i> methotrexat<br><sup>c</sup> p<0,01 Humira <i>versus</i> placebo<br><sup>d</sup> p<0,05 Humira <i>versus</i> 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%, som fortsatte på Humira (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 åbne 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 Humira-behandling i 52 uger i Psoriasis-studie I og fortsatte med Humira i det åbne forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA *clear/minimal* responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59, 0 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende virkning, eller hvor dosis blev trappet op var PASI 75- og PGA *clear/minimal* responderter henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et åbent 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 bivirkningsprofilen sammenlignelig med bivirkningsprofilen 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 åbent 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 Humiras 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 Humira 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 Humira 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 Humiras virkning og sikkerhed overfor placebo i 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben Humira behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede *the Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *the Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *the Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se tabel 13). Humira 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 Virkningsresultater ved 16, 26 and 52 uger**

| Endepunkter                                          | Uge 16<br>Placebokontrolleret |                                            | Uge 26<br>Placebokontrolleret |                                            | Uge 52<br>Åbent                        |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                      | Placebo<br>N=108              | Humira<br>40 mg hver<br>anden uge<br>N=109 | Placebo<br>N=108              | Humira<br>40 mg hver<br>anden uge<br>N=109 | Humira<br>40 mg hver anden uge<br>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-grade forbedring (%) | 2,9                           | 29,7 <sup>a</sup>                          | 6,9                           | 48,9 <sup>a</sup>                          | 61,3                                   |
| Procent 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, Humira vs. placebo             |                               |                                            |                               |                                            |                                        |

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

### *Crohns sygdom hos voksne*

Humiras sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blind, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI)  $\geq$  220 og  $\leq$  450). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende midler var tilladt, 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 Humira 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 Humira i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-responders blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter open-label 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 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**  
**(Procent af patienterne)**

|                          | <b>CD-Studie I I: Infliximab naive patienter</b> |                                       |                                      | <b>CD-Studie II: Infliximab erfarne patienter</b> |                                       |
|--------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                          | <b>Placebo<br/>N=74</b>                          | <b>Humira<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Humira<br/>160/80 mg<br/>N=76</b> | <b>Placebo<br/>N=166</b>                          | <b>Humira<br/>160/80 mg<br/>N=159</b> |
| 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 Humira vs. placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Der sås sammenlignelige remissions-rater 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 anden TNF-antagonist. Rater for vedligeholdelse af remission- og respons er vist i Tabel 15. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

**Tabel 15**  
**Vedligeholdelse af klinisk remission og respons**  
**(Procent af patienterne)**

|                                                              | <b>Placebo</b> | <b>40 mg Humira<br/>hver anden uge</b> | <b>40 mg Humira<br/>hver uge</b> |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| <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<br>≥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<br>≥90 dage <sup>a</sup> | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                           | 20% (15/74)**                    |

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

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

<sup>a</sup> Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Humira vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter 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 åben-label 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 total score i det sygdoms-specifikke inflammatorisk tarmsygdoms-spørgeskema (IBDQ) hos patienter randomiseret til Humira 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 placebo-gruppen.

### *Uveitis hos voksne*

Humiras sikkerhed og virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet. Patienterne fik placebo eller en startdosis af Humira 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 tilladt.

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 60 mg/dag i 2 uger efterfulgt af en obligatorisk nedtrapningsplan 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 nedtrapningsplan 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), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

Patienter, som fuldførte studie UV I og UV II var kvalificerede til at deltage i et ukontrolleret langtidsforlængelsesstudie med en oprindelig planlagt varighed på 78 uger. Patienterne fik lov til at fortsætte med studiemedicin udover 78 uger, indtil de havde adgang til Humira.

### Klinisk Respons

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

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

| Analyse<br>Behandling                                              | N   | Behandlin<br>gssvigt<br>N (%) | Gennem-<br>snitlig<br>tid til<br>behandling<br>ssvigt<br>(måneders) | HR <sup>a</sup> | CI 95 %<br>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<br>(ITT)                                            |     |                               |                                                                     |                 |                                |                      |
| Placebo                                                            | 107 | 84 (78,5)                     | 3,0                                                                 | --              | --                             | --                   |
| Adalimumab                                                         | 110 | 60 (54,5)                     | 5,6                                                                 | 0,50            | 0,36<br>0,70                   | < 0,001              |
| <b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i Studie UV II</b> |     |                               |                                                                     |                 |                                |                      |
| Primær analyse<br>(ITT)                                            |     |                               |                                                                     |                 |                                |                      |
| Placebo                                                            | 111 | 61 (55,0)                     | 8,3                                                                 | --              | --                             | --                   |
| Adalimumab                                                         | 115 | 45 (39,1)                     | NE <sup>c</sup>                                                     | 0,57            | 0,39<br>0,84                   | 0,004                |

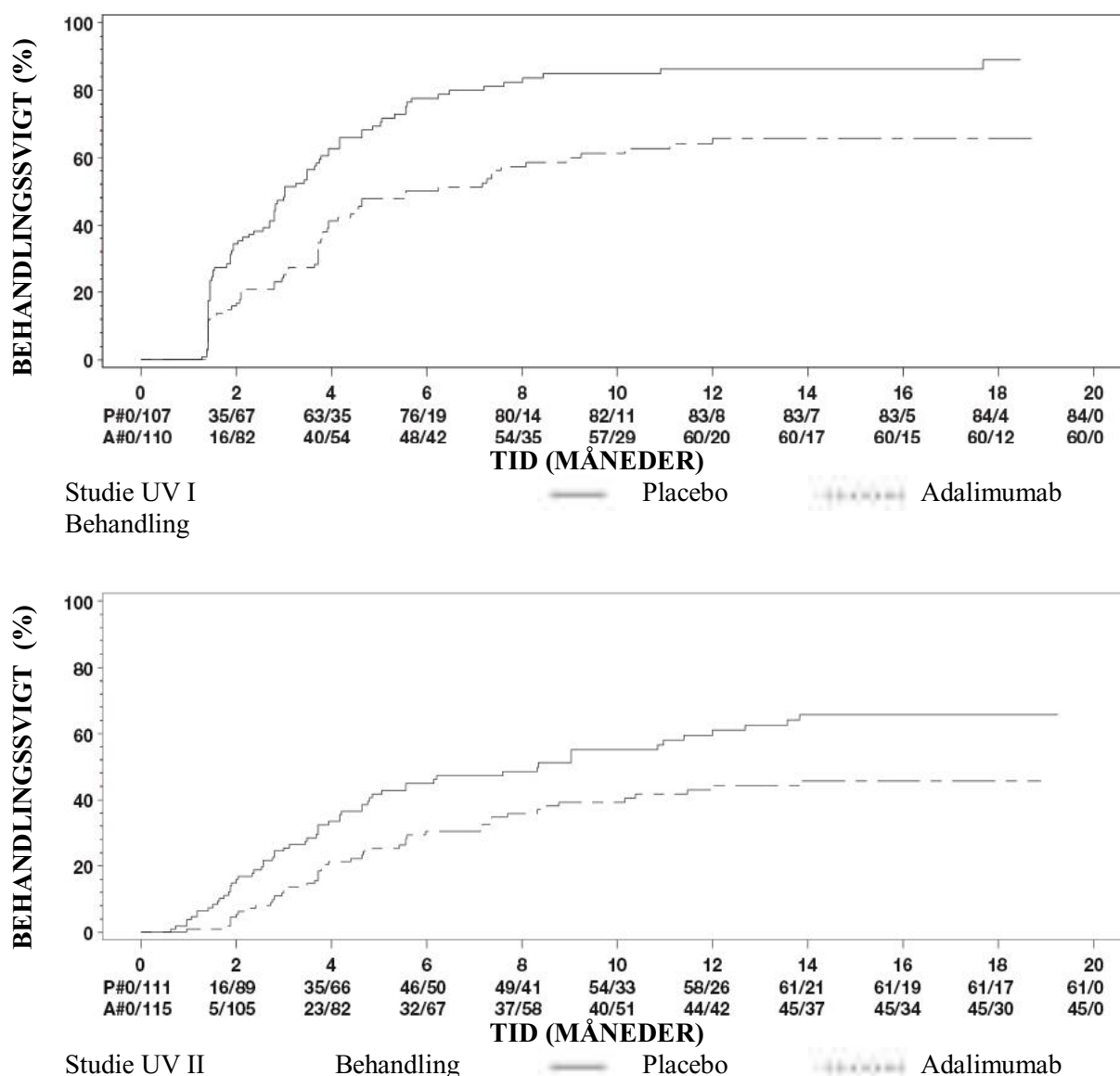
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censored på tidspunktet for frafald.

a HR af adalimumab *vs* placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

b 2-sidet p-værdi fra log rank test.

c NE = ikke estimerbar. Færre end halvdelen af risikopatienterne havde en hændelse.

**Figur 1: Kaplan-Meier- kurver opsummere tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller uge 2 (Studie UV II)**



Note: P# = Placebo (antal af hændelser/antal med risiko); A# = HUMIRA (antal af 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 studierne 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 kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære virkningsanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 egnede patienter (74%) 78 uger med åben adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3%) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade  $\leq 0,5+$ , 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 vedligeholdt ( $<5$  forringelse i forhold til bogstaver) i 88,6% af øjnene i uge 78. Data udover uge 78 var generelt konsistente med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Blandt de patienter, der afbrød studiet, blev samlet set 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. Humira 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 Humira ikke numerisk en fordel ved farvesyn i Studie UV I og ved farvesyn, langsyn og nærsyn i studie UV II.

## Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret virkning af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

Hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som var fra 4 til 17 år, blev der påvist antistoffer mod adalimumab hos 15,8 % (27/171) af patienterne, der blev behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke fik samtidig methotrexat, var forekomsten 25,6 % (22/86) sammenlignet med 5,9 % (5/85) når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat. Hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som var fra 2 til 4 år eller over 4 år og som vejede <15 kg, blev der påvist antistoffer mod adalimumab hos 7 % (1/15) af patienterne, og denne ene patient fik samtidig methotrexat.

Hos patienter med entesopati-relateret artrit blev adalimumab-antistoffer påvist hos 10,9 % (5/46) af patienterne, der fik adalimumab. Hos patienter, der ikke fik samtidig methotrexat, var forekomsten 13,6 % (3/22) sammenlignet med 8,3 % (2/24), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Patienterne i reumatoid artrit-studierne I, II og III blev testet på flere tidspunkter for anti-adalimumab antistoffer i løbet af 6 til 12 måneder. I de pivotale studier blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 5,5% (58/1.053) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5% (2/370) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med pædiatrisk psoriasis blev der fundet anti-adalimumab-antistoffer hos 5/38 forsøgspersoner (13%), som blev behandlet med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos voksne patienter med psoriasis, blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 77/920 forsøgspersoner (8,4%), som blev behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne plaque-psoriasis-patienter i langtidsbehandling med adalimumab som monoterapi, som deltog i et studie med behandlingsafbrydelse og genbehandling, var andelen af antistoffer over for adalimumab efter genbehandling (11 ud af 482 patienter, 2,3 %) sammenlignelig med den andel, som blev set inden behandlingsafbrydelse (11 ud af 590 patienter, 1,9 %).

Blandt patienter med moderat til svær aktiv pædiatrisk Crohns sygdom udviklede 3,3% af de patienter, som fik adalimumab, anti-adalimumab-antistoffer.

Der blev identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 7/269 patienter (2,6%) med Crohns sygdom.

Hos voksne patienter med non-infektøs uveitis blev anti-adalimumab-antistoffer identificeret hos 4,8 % (12/249) af patienterne behandlet med adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.



## Pædiatrisk population

### *Juvenil idiopatisk artrit (JIA)*

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

Humiras 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

Humiras 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 Humira 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**

| <b>Aldersgruppe</b> | <b>Antal patienter ved <i>baseline</i><br/>n (%)</b> | <b>Minimums-, median- og<br/>maksimumsdosis</b> |
|---------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 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 Humira 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 pædiatrisk ACR-hovedkriterier,  $\geq 2$  aktive led og en forbedring på  $> 30$  % i ikke mere end 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           |                             |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Fase                                                                 |                        |                             |                    |                             |
| Åben indkøringsfase uge 16                                           |                        |                             |                    |                             |
| Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)                                      | 94,1 % (80/85)         |                             | 74,4 % (64/86)     |                             |
| Virkningsresultater                                                  |                        |                             |                    |                             |
| Dobbeltblindet uge 32                                                | Humira/MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)     | Humira<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)         |
| Opblussen af sygdom i slutningen af de 32 uger <sup>a</sup><br>(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> Pædiatrisk 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 Humira 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 Humira og MTX sammenlignet med Humira alene. I betragtning af disse resultater anbefales Humira 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

Humiras sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label, multicenter studie med 32 børn (2 - <4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik Humira 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som 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. Forholdet mellem 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 Humira gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

## Entesopati-relateret artrit

Humiras 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 Humira 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 Humira 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 median fald på -62,6 % (median procentvis ændring -88,9 %) hos patienter i Humira-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 Humira-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 entesopati-relateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR70-respons.

### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

Humiras 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 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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg, positivt respons for virkning (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><br>N=37 | Humira 0,8mg/kg hver<br>anden uge N=38 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                                                   | 12 (32,4%)               | 22 (57,9%)                             |
| PGA:<br><i>clear/minimal</i> <sup>c</sup>                                                                                                              | 15 (40,5%)               | 23 (60,5%)                             |
| <sup>a</sup> MTX = methotrexat<br><sup>b</sup> P=0,027, Humira 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX<br><sup>c</sup> P=0,083, Humira 0,8 mg/kg <i>versus</i> 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*

Humiras 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 glukokortikoid 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 lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i tabel 20.

**Tabel 20**  
**Vedligeholdelsesregime**

| Patient vægt | Lav-dosis               | Standard-dosis          |
|--------------|-------------------------|-------------------------|
| $< 40$ kg    | 10 mg<br>hver anden uge | 20 mg<br>hver anden uge |
| $\geq 40$ kg | 20 mg<br>hver anden uge | 40 mg<br>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.

| <b>Tabel 21</b><br><b>Pædiatrisk CD-studie</b><br><b>PCDAI klinisk remission og respons</b> |                                                        |                                                   |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|
|                                                                                             | Standard-dosis<br>40/20 mg hver<br>anden uge<br>N = 93 | Lav-dosis<br>20/10 mg hver<br>anden uge<br>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 standard-dosis <i>versus</i> lav-dosis.                      |                                                        |                                                   |          |

| <b>Tabel 22</b><br><b>Pædiatrisk CD-studie</b><br><b>Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler</b> |                                                       |                                                  |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                   | <b>Standard-dosis<br/>40/20 mg hver<br/>anden uge</b> | <b>Lav-dosis<br/>20/10 mg hver<br/>anden uge</b> | <b>P-værdi<sup>1</sup></b> |
| <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-<br/>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 sammeligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

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

<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*

Humiras sikkerhed og virkning 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 overfor 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.

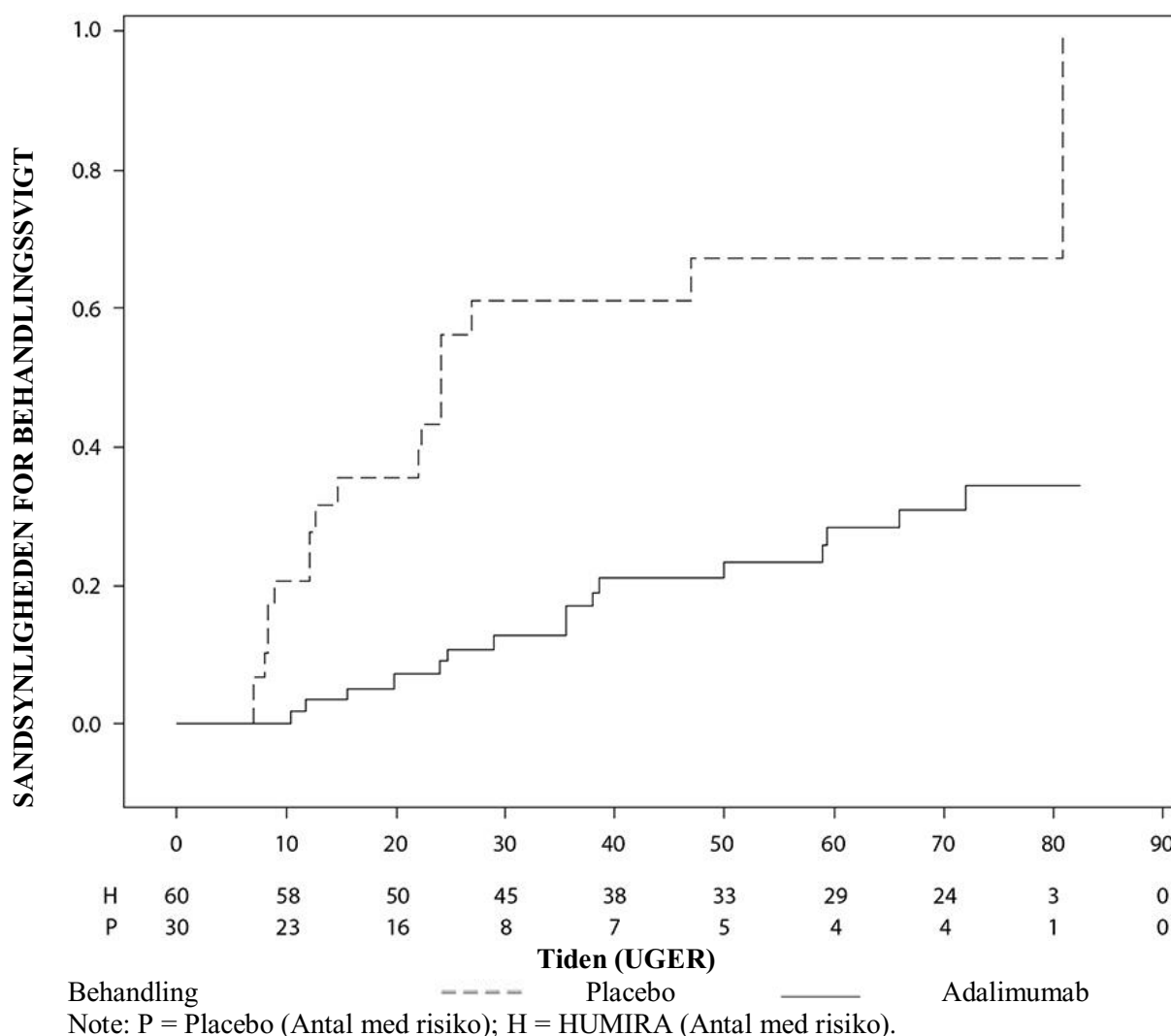
Det primære endepunkt var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som en forværring eller vedvarende ikke-forbedret øjeninflammation eller delvis forbedret øjeninflammation med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, uden anvendelse af samtidig 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 nedsætter

signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 %, som vist med hazard ration sammenlignet med placebo (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49])

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



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og distribution

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 dal-serumkoncentration af adalimumab 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 dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) 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 dal-serumkoncentration af

adalimumab ved *steady state* (målt i uge 24)  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  uden samtidig methotrexat og  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  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 dal-koncentration 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 åben-label 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 standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer ( $\pm$ 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 på deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige dal-koncentration ( $\pm$ SD) af adalimumab  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  for standard-dosis-gruppen og  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  for lav-dosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer 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) serum-koncentration 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 induktionsdosis hos børn  $< 6$  år. De estimerede eksponeringer indikerer, at induktionsdosis 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 eksponerings-respons sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50 respons på basis af data fra kliniske studier i patienter med JIA (pJIA og ERA). Den tilsyneladende plasmakoncentration af adalimumab som giver 50 % 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 dosisrelaterede. 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 målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var de gennemsnitlige dal-*steady state*-koncentrationer på henholdsvis cirka  $5 \mu\text{g/ml}$  (uden kombination med methotrexat) og  $8-9 \mu\text{g/ml}$  (i kombination med methotrexat). Dal-

serumkoncentration af adalimumab 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 dal-koncentration af adalimumab ved *steady state* 5 µg/ml ved monoterapibehandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

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

Hos patienter med uveitis resulterede en startdosis 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*.

Farmakokinetiske og farmakokinetiske/farmadynamiske populationsmodeller 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

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 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 i 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

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsstudie foretaget på 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**

Mannitol  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker



## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

En enkelt Humira fyldt injektionssprøjte kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25°C i en periode på op til 14 dage. Injektionssprøjten skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 14-dages perioden.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Humira, 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) med stempelprop (brombutylgummi) og kanyler med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 2 fyldte injektionssprøjter (0,2 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/256/022

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

Dato for første tilladelse: 8 september 2003  
Dato for sidste fornyelse: 8 september 2008

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

{MM/ÅÅÅÅ }

Yderligere information om Humira findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
Hver fyldte 0,4 ml enkelt dosis injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
Hver fyldt 0,4 ml enkelt dosispen indeholder 40 mg adalimumab.

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 40 mg dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs opløsning

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Reumatoid arthritis

Humira i kombination med methotrexat er indiceret til:

- behandling af moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, hvor responsen på sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, herunder methotrexat, har været utilstrækkeligt.
- behandling af alvorlig, aktiv og progressiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med methotrexat.

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

Humira 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*

Humira 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 anti-reumatiske lægemidler (DMARDs). Humira kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig (for effektivitet ved monoterapi, se pkt 5.1). Humira er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

#### *Entesopati-relateret artrit*

Humira 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)*

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

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

Humira er indiceret til behandling af voksne med alvorlig 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 overfor non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

### Psoriasisartrit

Humira er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkeligt. Humira 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

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

#### Pædiatrisk plaque-psoriasis

Humira 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 til topikal behandling eller lysbehandling.

### Hidrosadenitis suppurativa (HS)

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

### Crohns sygdom

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

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

### Pædiatrisk uveitis

Humira 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 eller, som ikke er egnet til konventionel behandling.

## **4.2 Dosering og administration**

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

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Humira, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

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

## Dosering

### *Reumatoid artrit*

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

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

Ved behandling med Humira alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons på Humira 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 overvejes nøje, hvis patienten ikke har responderet inden for denne tidsperiode.

Humira kan være 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 Humira 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 Humira til patienter med ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

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

### *Psoriasis*

Den anbefalede Humira-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 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 overvejes 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.

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

### *Hidrosadenitis suppurativa*

Det anbefalede Humira dosisregime til voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS) er 160 mg på dag 1 (givet som fire injektioner af 40 mg på én dag eller som to injektioner af 40 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg to uger senere på dag 15 (givet som to injektioner af 40 mg på én dag). To uger senere (Dag 29) fortsættes med én dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (givet som to injektioner af 40 mg på én dag). Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Humira-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under Humira-behandlingen.

Behandling ud over 12 uger skal nøje genovervejes hos patienter, som ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen, kan der startes op igen med Humira 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (se pkt. 5.1).

Benefit/risk-forholdet ved fortsat langtidsbehandling bør løbende evalueres (se pkt. 5.1).

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

### *Crohns sygdom*

Det anbefalede Humira induktions-dosis-regime til voksne patienter med moderat til svær 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 af behandlingen, kan regimet 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 af 40 mg på én dag), anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Humira gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Humira, 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 retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons bliver dårligere på 40 mg hver anden uge, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Humira hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

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

### *Colitis ulcerosa*

Det anbefalede Humira dosis-induktionsregime 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 injektioner af 40 mg på én dag). Efter induktionsbehandlingen er den anbefalede dosis 40 mg subkutan hver anden uge.

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Humira 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Humira 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.

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

#### *Uveitis*

Den anbefalede Humira-dosis til voksne patienter med uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hveranden uge med start en uge efter den første dosis. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med Humira alene. Behandling med Humira kan initieres i kombination med kortikosteroider og/eller andre ikke biologiske immunmodulerende lægemidler. I overensstemmelse med klinisk praksis kan samtidig steroidbehandling nedtrappes med start to uger efter initiering af Humira-behandling.

Ved langtidsbehandling anbefales årlig evaluering af benefit/risk (se pkt 5.1).

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

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

##### *Nedsat nyre- og/eller leverfunktion*

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

##### *Pædiatrisk population*

##### *Juvenil idiopatisk artrit*

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

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

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

| <b>Patientvægt</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 Humira hos patienter under 2 år til denne indikation.

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

#### Entesopati relateret artrit

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

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

| Patientvægt       | Dosisregime          |
|-------------------|----------------------|
| 15 kg til < 30 kg | 20 mg hver anden uge |
| ≥ 30 kg           | 40 mg hver anden uge |

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

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

#### *Psoriasisartrit og aksial spondyloarthritis inklusive ankyloserende spondylitis*

Det er ikke relevant at bruge Humira til den pædiatriske population til indikationerne ankyloserende spondylitis og psoriasisartrit.

#### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

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

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

| Patientvægt       | 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 Humira er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandlingsvarighed følges.

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

Det er ikke relevant at bruge Humira til patienter under 4 år til denne indikation.

Humira kan være 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 ingen kliniske studier med Humira hos unge patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS). Humira-dosis hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

Den anbefalede Humira-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 Humira 40 mg hver anden uge.

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

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

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

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

### *Crohns sygdom hos børn*

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

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

| Patientvægt | Induktionsdosering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Vedligeholdelsesdosis<br>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 induktionsdosering:</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 induktionsdosering:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg i uge 0 and 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 Humira til børn under 6 år til denne indikation.

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

#### *Pædiatrisk colitis ulcerosa*

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

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

| Patientvægt | Induktionsdosis                                                                                                                                                                                                                                            | Vedligeholdelsesdosis<br>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>                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg hver anden uge</li></ul> |
| ≥ 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> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg hver anden uge</li></ul> |

\* Pædiatriske patienter, der fylder 18 år, mens de får Humira, 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 Humira til børn under 6 år til denne indikation.

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

#### *Pædiatrisk uveitis*

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

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

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

| Patientvægt | Dosisregime                                        |
|-------------|----------------------------------------------------|
| < 30 kg     | 20 mg hver anden uge i kombination med methotrexat |
| ≥ 30 kg     | 40 mg hver anden uge i kombination med methotrexat |

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

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

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

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

#### Administration

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

Humira er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

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

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

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske præparater skal navn og batchnummeret for det administrerede præparat registreres tydeligt.

#### 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 Humira. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fire måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Humira 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, kokcidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Humira overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Humira, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Humira 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 Humira til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige 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 virus eller andre opportunistiske infektioner såsom listeriose, legionellose og pneumocystis er blevet rapporteret hos patienter, som fik Humira.

I kliniske studier er der set andre alvorlige infektioner inklusive pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og septikæmi. 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 Humira. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstra-pulmonal (f.eks. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Humira påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte patientens detaljerede sygdomshistorie med tuberkuloseanamnese 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 alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Humira-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 Humira startes.

Inden start af behandling med Humira 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 Humira. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er aktiv tuberkulose reaktiveret, mens de har været i behandling med Humira.

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 Humira.

### *Andre opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive fungicide infektioner, er observeret hos patienter, som modtog Humira. Disse infektioner er ikke konsekvent blevet erkendt hos patienter, som tager 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 samtidig shock, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Humira skal omgående afbrydes. Diagnosticering og empirisk antimykotisk behandling af disse patienter bør tages 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, som fik en TNF-antagonist herunder Humira (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Humira. 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 kræver behandling med Humira, 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 anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Humira seponeres og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling initieres.

### Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Humira, 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 optisk neurit og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Humira 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 Humira og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

### Allergiske reaktioner

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

### Immunsuppression

I et studie, hvor 64 patienter med reumatoid arthritis blev behandlet med Humira, 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 arthritis 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 hepatosplenisk T-celle lymfomer med Humira 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 Humira bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Humira 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 Humira er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Humira 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 ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Humira. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcelle karcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

I et eksplorativt klinisk studie, hvor anvendelsen af et andet 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 Humira. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Humira, 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 Humira.

### Vaccinationer

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

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

Patienter i Humira-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 Humira. Humira bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Humira kontraindikerer ved moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3). Behandling med Humira skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

### Autoimmune processer

Behandling med Humira kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Humira har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Humira 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 Humira (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 øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Humira. 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 Humira, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Humira.

### Tyndtarms-obstruktion

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 Humira forværrer eller forårsager forsnævring.

## Ældre

Hyppigheden af alvorlige infektioner var højere hos Humira-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 risiko for infektioner ved behandling af ældre patienter.

## Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

## Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 40 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

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

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

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

Kombination af Humira 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 Humira-behandling.

### Graviditet

Prospektivt indsamlede data for 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 ikke stigning i hyppighed af misdannelser hos nyfødte.

I et prospektivt kohorte registerstudie, blev 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 inkluderet. Det primære endepunkt var prævalensen i forekomst af fødsler med større misdannelser. Hyppigheden af graviditeter, som blev afsluttet med mindst et levende født 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 (ukorrigerede OR 1,31; 95% KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5%) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4%) hos ubehandlede kvinder med CD (ukorrigerede OR 1,14; 95% KI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline forskelle) var 1,10 (95% KI 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 dødsfødsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.



I et toksicitetstudie, hvor man undersøgte udviklinger på 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 i 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 maternale serumniveau. Når immunglobulin G proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen effekt hos den/det brystnærede nyfødte/spædbarn. Humira 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**

Humira kan have en mindre påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vertigo og svækket syn kan forekomme efter administration af Humira (se pkt 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Humira blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og åbne 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, som omfattede 6.089 patienter, der fik Humira, 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 Humira, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

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

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for Humira. TNF-antagonister, så som Humira påvirker immunsystemet og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektion og cancer. Ved brug af Humira 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-Johnson 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 frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste frekvens, 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, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes-pneumoni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                      | Almindelig       | Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelssinfektioner (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<br>ledinfektioner |

| Systemorganklasser                                                    | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Ikke almindelig  | Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion)<br>bakterielle infektioner,<br>øjeninfektioner,<br>diverticulitis <sup>1)</sup> |
| Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypper)* | Almindelig       | Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benign neoplasmer                                                                                                                                                              |
|                                                                       | Ikke almindelig  | Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**                                                                                                                                                                       |
|                                                                       | Sjælden          | Leukæmi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                       | Ikke kendt       | Hepatosplenisk T-celle-lymfom <sup>1)</sup> , Merkelcelle karcinom (kutant neuroendokrint karcinom) <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                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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                                                                                                                                                             |
| Psykkiske forstyrrelser                                               | Almindelig       | Humørsvingninger (inklusive depression), angst,                                                                                                                                                                                                                         |

| Systemorganklasser                | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                  | 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. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>                    |
| Øjne                              | Almindelig       | Synsforstyrrelser, 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, kongestiv hjertesvigt                                                                  |
|                                   | Sjælden          | Hjertestop                                                                                                                      |
| Vaskulære sygdomme                | Almindelig       | Hypertension, rødme, hæmatom                                                                                                    |
|                                   | Ikke almindelig  | Aorta-anurisme, 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> |
|                                   | Sjælden          | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                      |
| Mave-tarm-kanalen                 | Meget almindelig | Abdominalsmerter, kvalme og opkastning                                                                                          |

| Systemorganklasser                | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   | Almindelig       | Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflux sygdom, Sjøgrens syndrom                                                                                                                                                                   |
|                                   | Ikke almindelig  | Pankreatit, dysfagi ansigtsødem                                                                                                                                                                                                                        |
|                                   | Sjælden          | Intestinal perforation <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| Lever og galdeveje *              | Meget almindelig | Forhøjede leverenzymmer                                                                                                                                                                                                                                |
|                                   | Ikke almindelig  | Kolecystit og cholelithiasis, Hepatisk steatose, forhøjet bilirubin                                                                                                                                                                                    |
|                                   | Sjælden          | Hepatit reaktivering af hepatitis B <sup>1)</sup> autoimmun hepatit <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, hyperhidrosis, alopeci <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       | Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase |
|                                                           | 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 åben-label forlængelsesstudie

<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. Vægtforøgelser 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 Humira var i overensstemmelse med Humiras kendte sikkerhedsprofil.

### Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som behandles med Humira hver anden uge, var den samme som den kendte sikkerhedsprofil for Humira.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Reaktioner ved injektionsstedet*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9% af de patienter, som blev behandlet med Humira, reaktioner ved injektionsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved 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 Humira-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 Humira, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med Humira blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, kokcidioimykose, pneumocytis, 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 lymfeproliferative sygdomme*

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 655,6 patientår i Humira-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 eksponering på 498,1 patientår i Humira-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 Humira-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patient-år i et Humira-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I Humira-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale Humira-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 ikke-melanom hudkræft, med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 6,8 (4,4-10,5) pr. 1.000 patientår blandt 5.291 Humirabehandlede 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 Humira og 3,8 måneder for de kontrol-behandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt Humira-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de Humira-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 Humira-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne.

Når kontrollerede dele af dissestudier og igangværende og afsluttede åbne 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 ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-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 spontant rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patient-behandlingsår. Den spontant rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patient-behandlingsår (se pkt. 4.4).

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

#### *Autoantistoffer*

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid arthritis-studie I-V. I disse havde 11,9% af de Humira-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 Humira i alle reumatoid arthritis og psoriasisarthritis-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

#### *Bivirkninger i lever og galdeveje*

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af Humira 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 Humira-behandlede patienter og 1,6% af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med Humira 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 Humira-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 Humira hos patienter med polyartikulær juvenile idiopatisk arthritis, som var fra 2 til <4 år.

I kontrollerede fase 3-studier af Humira 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 Humira-behandlede patienter og 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

I fase 3-studiet med Humira hos patienter med pædiatrisk Crohns sygdom, der evaluerede virkningen 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 Humira 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 Humira-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 Humira hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

I kontrollerede studier med Humira (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-stigning  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,3% af patienterne i Humira-behandling og hos 0,6% af patienterne i kontrol-behandling.

I kontrollerede studier med Humira 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 patienter behandlet med Humira og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4% af patienterne i Humira-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med Humira 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 alvorlige 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 Humira og azathioprin/6-mercaptopurin end med Humira 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

#### 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  $\text{IC}_{50}$  på 0,1-0,2 nM.).

#### Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Humira 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 vævsomdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Humira-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Humira.

Efter behandling med Humira blev 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  $\text{TNF}\alpha$ -

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*

Humira er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid artrit-studier. Humiras virkning og bivirkningsprofil blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede studier. Nogle patienter blev behandlet i op til 120 måneder. Smerter ved injektionsstedet i forbindelse med Humira 40 mg/0,4 ml blev evalueret over 2 tidsperioder i to randomiserede, enkelt-blindede overkrydsningsstudier med aktiv kontrol.

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

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Humira 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 alvorlig 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 Humira hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Humira hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg Humira/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 alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel 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 Humira eller placebo hver anden uge i 24 uger.

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

RA-studie VI og VII evaluerede hver 60 patienter  $\geq 18$  år med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. De inkluderede patienter var enten nuværende brugere af Humira 40 mg/0,8 ml, der bedømte deres gennemsnitlige smerter ved injektionsstedet som mindst 3 cm (på en 0-10 cm VAS (visual analog skala)) eller biologisk naive patienter, der påbegyndte Humira 40 mg/0,8 ml. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt dosis Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, efterfulgt af en enkelt injektion med den modsatte behandling ved deres næste dosis.

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. Studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet. Det primære endepunkt i RA-studie VI og VII var smerte ved injektionsstedet umiddelbart efter injektion målt på en 0-10 cm VAS (visual analog skala).

### ACR-respons

Den procent af Humira-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 studie**  
**(Procent af patienter)**

| Respons    | RA-studie I <sup>a**</sup>           |                                                | RA-studie II <sup>a**</sup> |                              | RA-studie III <sup>a**</sup>          |                                                 |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | Humira <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>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 Humira givet hver anden uge

<sup>c</sup> MTX = methotrexat

<sup>\*\*</sup>p < 0,01, Humira *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 holdt disse forbedringer sig i 52 uger.

I det åbne forlængelsesstudie RA 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 Humira 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på Humira 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 Humira 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 Humira plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I RA-studie I-IV opnåede Humira-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 artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med Humira og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-

respons end methotrexat-monoterapi og Humira-monoterapi i uge 52, og virkningen blev opretholdt i 104 uger (se tabel 9).

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

| Respons                                                                                                                                                      | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test. |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| <sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af Humira-monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test       |              |                 |                     |                      |                      |                      |
| <sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af Humira-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test                      |              |                 |                     |                      |                      |                      |

I det åbne forlængelsesstudie RA V blev ACR respons bibeholdt når patienterne blev fulgt i op til 10 år. Ud af 542 patienter, som blev randomiseret til Humira 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på Humira 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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Humira-monoterapi. Humira/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p<0,001) og Humira-monoterapi (p<0,001) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig 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 Humira monoterapi eller Humira/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med Humira. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

#### Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de Humira-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 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 ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Humira-/methotrexat- patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 10).

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 Humira 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. Efter 10 år, blev 79 af 207 patienter, som oprindeligt blev behandlet med 40 mg Humira hver anden uge, evalueret radiografisk. Blandt disse viste 40 patienter ingen progression i strukturel ødelæggelse defineret som mTSS-ændring fra *baseline* på 0,5 eller mindre.

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

|                        | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Humira/MTX<br>40 mg hver<br>anden uge | Placebo/MTX-<br>Humira/MTX (95%<br>konfidensinterval <sup>b</sup> ) | p-værdi              |
|------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score      | 2,7                          | 0,1                                   | 2,6 (1,4- 3,8)                                                      | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosion score          | 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 forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Humira.

<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<br>n=257<br>(95% konfidens-<br>interval) | Humira<br>n=274<br>(95% konfidens-<br>interval) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95% konfidens-<br>interval) | 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              |
| Erosion score     | 3,7 (2,7-4,7)                                | 1,7 (1,0-2,4)                                   | 0,8 (0,4-1,2)                                       | < 0,001              | 0,0082               | < 0,001              |
| JSN score         | 2,0 (1,2-2,8)                                | 1,3 (0,5-2,1)                                   | 0,5 (0-1,0)                                         | < 0,001              | 0,0037               | 0,151                |

<sup>a</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

<sup>b</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af Humira monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test

<sup>c</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af Humira monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra *baseline* i modificeret Total Sharp Score ≤ 0,5) signifikant højere med Humira/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, p<0,001) og Humira monoterapi (henholdsvis 50,7%, p<0,002 og 44,5%, p<0,001).

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat monoterapi, Humira monoterapi eller kombinationsbehandling med Humira 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 Humira 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 Humira 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 åben 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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi *end for* methotrexat-monoterapi og Humira-monoterapi efter 52 uger. Virkningen blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

#### Smerter ved injektionsstedet

I de puljede data fra RA-overkrydsnings-studier VI og VII sås umiddelbart efter dosering en statistisk signifikant forskel i smerter ved injektionsstedet mellem Humira 40 mg/0,8 ml og Humira 40 mg/0,4 ml (gennemsnitlig 3,7 cm *versus* 1,2 cm på en visuel analog skala (VAS) fra 0 til 10 cm,  $p < 0,001$ ). Dette svarede til en median reduktion på 84 % i smerter ved injektionsstedet.

#### Aksial spondyloarthritis

##### Ankyloserende spondylitis (AS)

Humira 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebokontrollerede studier med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score 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 blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog Humira 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 åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere 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 Humira sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 12).

**Tabel 12 –  
Virkningsrespons i placebokontrolleret AS-studie I  
Reduktion af tegn og symptomer**

| <b>Respons</b>         | <b>Placebo<br/>N=107</b> | <b>Humira<br/>N=208</b> |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 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%***                  |
| Uge 24                 | 15%                      | 42%***                  |

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant på <0,001, <0,01 for alle sammenligning mellem Humira og placebo ved uge 2, 12 og 24

<sup>a</sup> Assessment in Ankylosing Spondylitis

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med Humira havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24, i både SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

Lignende tendenser (ikke alle statistisk signifikante) blev set i det mindre, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede AS-studie II på 82 voksne patienter med aktiv ankyloserende spondylitis.

#### Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

Humiras sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede dobbeltblindede, 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 behandlings-seponerings-studie hos patienter med aktiv nr-axSpA, som opnåede remission i den åbne periode af behandlingen med Humira.

##### Studie nr-axSpA I

I Studie nr-axSpA I blev Humira 40 mg hver anden uge vurderet hos 185 patienter i et randomiseret, 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]) var 6,4 for patienter i behandling med Humira 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 anti-reumatiske lægemidler, og 146 (79%) patienter fik NSAID ved *baseline*. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne fik Humira 40 mg subkutant hver anden uge i op til yderligere 144 uger. Resultaterne i uge 12 viste statistisk signifikante forbedringer på tegn og

symptomer på aktiv nr-axSpA hos patienter i behandling med Humira sammenlignet med placebo (Tabel 13).

**Tabel 13**  
**Respons på effektmål i placebokontrolleret Studie nr-axSpA I**

| <b>Dobbelt-blind respons ved uge 12</b>                   | <b>Placebo<br/>N=94</b> | <b>Humira<br/>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                                      | 4,0                     | 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 rygsøjlen <sup>d,j</sup>                       | -0,2                    | -1,8**                 |

<sup>a</sup> *Assessments 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 Humira

<sup>f</sup> høj følsomhed C-reaktivt protein (mg/l)

<sup>g</sup> n=73 placebo and n=70 Humira

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n=84 placebo og Humira

<sup>j</sup> n=82 placebo og n=85 Humira

\*\*\*, \*\*, \* Statistisk signifikant ved henholdsvis  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  og  $< 0,05$  for alle sammenligninger mellem Humira og placebo.

Forbedring af tegn og symptomer blev opretholdt med Humira-behandling i den åbne forlængelsesfase op til uge 156.

#### Hæmning af inflammation

Hos patienter i Humira-behandling blev signifikant forbedring af tegn på inflammation, målt ved hs-CRP og MRI af både sakroiliakaleddene og rygsøjlen, opretholdt frem til henholdsvis uge 156 og uge 104.

#### Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev vurderet ved brug af HAQ-S og SF-36 spørgeskemaer. Humira viste en statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og i SF-36 *Physical Component Score* (PCS) fra *baseline* til uge 12 sammenlignet med placebo. Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev opretholdt i den åbne forlængelsesfase op til uge 156.

#### Studie nr-axSpA II

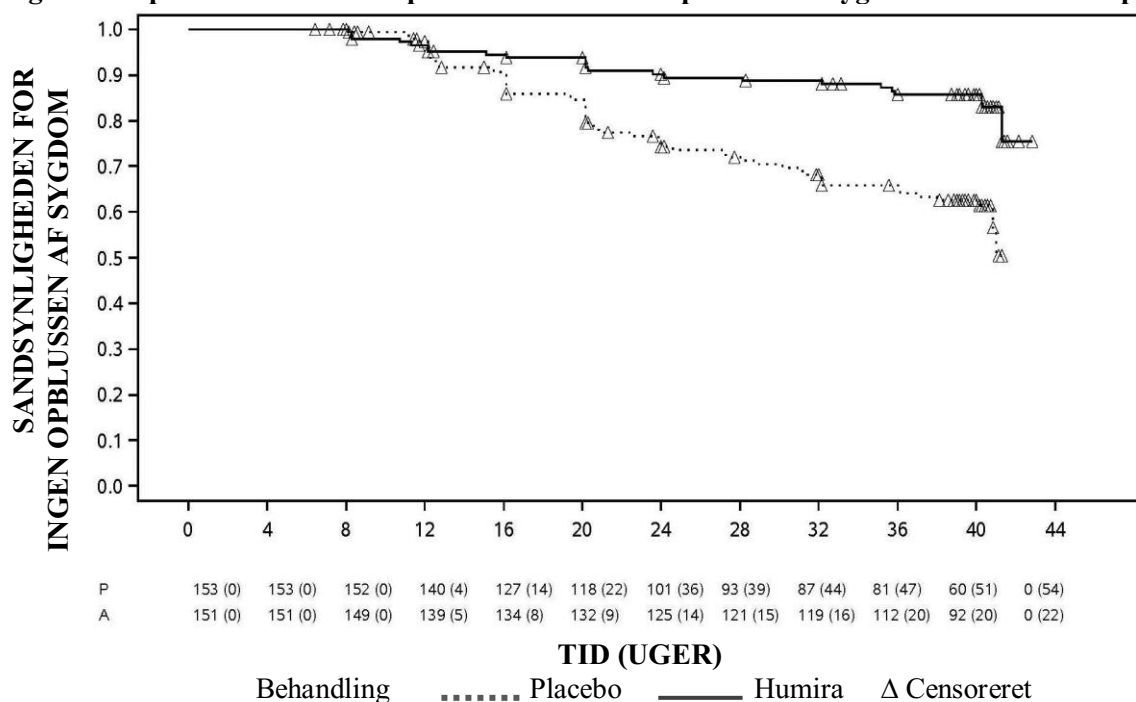
673 patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0), som havde utilstrækkeligt respons på  $\geq 2$  NSAIDs, eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAIDs deltog i den åbne periode af studie nr-axSpA II, hvor de fik Humira 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 åbne periode, blev herefter randomiseret til at modtage enten fortsat behandling med Humira 40 mg hver anden uge (N=152) eller placebo (N=153) i yderligere 40 uger i den dobbeltblindede, placebokontrollerede



periode (total studie varighed 68 uger). Patienter, der fik opblussen af sygdommen i den dobbeltblinded periode, fik lov til at få rescue-behandling med Humira 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 del af patienterne på Humira havde ingen opblussen af sygdommen i den dobbeltblinde periode ved sammenligning med dem på placebo (70,4% versus 47,1%,  $p < 0,001$ ) (Figur 1).

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurver opsummerende tid til opblussen af sygdom i Studie nr-axSpA II**



Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko (opblussen af sygdom)); A = HUMIRA (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 Humira, ud af hvilke 37 (56,9%) genvandt remission (ASDAS  $< 1,3$ ) 12 uger efter genstart af behandling i den åbne periode.

Ved uge 68, viste patienter, som fik forsat behandling med Humira statistisk signifikant større forbedring af tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA sammenlignet med patienter, som blev allokeret til seponering af behandling i studiets dobbeltblinded periode (Tabel 14).

**Tabel 14**  
**Virkningsrespons i den placebokontrollerede periode af studie nr-axSpA II**

| <b>Dobbelt-blind respons ved uge 68</b> | <b>Placebo<br/>N=153</b> | <b>Humira<br/>N=152</b> |
|-----------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 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 åben periode 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  $\geq 1,3$  men  $< 2,1$  ved 2 på hinanden følgende besøg.

\*\*\*, \*\* Statistisk signifikant ved  $p < 0,001$  og  $< 0,01$ , henholdsvis, ved alle sammenligninger af Humira og placebo.

### *Psoriasisartrit*

Humira 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisartrit i to placebokontrollerede studier, PsA-I og PsA-II. I PsA-studie I blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons på nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, 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 åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg Humira blev administreret hver anden uge.

Der foreligger utilstrækkelig evidens for virkningen af Humira 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)**

|         | PsA-studie I     |                 | PsA-studie II   |                |
|---------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Respons | Placebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Placebo<br>N=49 | Humira<br>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 Humira og placebo

\*  $p < 0,05$  for alle sammenligninger mellem Humira 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 dobbeltblindede periode, hvor patienterne

fik Humira eller placebo, og ved uge 48, hvor alle patienterne fik åben Humira. 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 Humira 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 Humira-gruppen (ved uge 48) ( $p < 0,001$ ).

Af de forsøgspersoner, som blev behandlet med Humira 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 Humira, 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 åbne forlængelse frem til uge 136.

#### *Plaque-psoriasis hos voksne*

Humiras 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, dobbelt-blinde studier. 73% af patienterne i Psoriasis-studie I og II havde tidligere fået systemisk behandling eller lysbehandling. Humiras 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 Humira 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 åben 40 mg Humira 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 Humira 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 “alvorlig” (41%) og “meget alvorlig” (6%).

I Psoriasis-studie II (CHAMPION) blev Humiras virkning og sikkerhed sammenlignet med methotrexat og placebo hos 271 patienter. Patienterne fik placebo og en startdosis på 7,5 mg methotrexat og derefter dosisøgning op til uge 12 til en maksimum-dosis på 25 mg eller en startdosis på 80 mg Humira 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 Humira *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 sig fra “let” ( $<1\%$ ) til “moderat” (48%), “alvorlig” (46%) og “meget alvorlig” (6%).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3 psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor Humira 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)**  
**Virkningsresultater ved uge 16**

|                                                                                                                                                                    | <b>Placebo</b><br>N=398<br>N (%) | <b>Humira 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br>N=814<br>n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>≥PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                                                                                        | 26 (6,5)                         | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                        |
| <b>PASI 100</b>                                                                                                                                                    | 3 (0,8)                          | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                        |
| <b>PGA: <i>Clear/minimal</i></b>                                                                                                                                   | 17 (4,3)                         | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                        |
| <sup>a</sup> Procent af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation<br><sup>b</sup> p<0,001, Humira <i>versus</i> Placebo |                                  |                                                                |

**Tabel 17**  
**Ps-studie II (CHAMPION)**  
**Virkningsresultater ved uge 16**

|                                                                                                                                                                                                                        | <b>Placebo</b><br>N=53<br>n (%) | <b>MTX</b><br>N=110<br>n (%) | <b>Humira 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br>N=108<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>≥PASI 75</b>                                                                                                                                                                                                        | 10 (18,9)                       | 39 (35,5)                    | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                      |
| <b>PASI 100</b>                                                                                                                                                                                                        | 1 (1,9)                         | 8 (7,3)                      | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                      |
| <b>PGA: <i>Clear/minimal</i></b>                                                                                                                                                                                       | 6 (11,3)                        | 33 (30,0)                    | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                      |
| <sup>a</sup> p<0,001 Humira <i>versus</i> placebo<br><sup>b</sup> p<0,001 Humira <i>versus</i> methotrexat<br><sup>c</sup> p<0,01 Humira <i>versus</i> placebo<br><sup>d</sup> p<0,05 Humira <i>versus</i> 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%, som fortsatte på Humira (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 åbne 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 Humira-behandling i 52 uger i Psoriasis-studie I og fortsatte med Humira i det åbne forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA *clear/minimal* responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59, 0 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende virkning, eller hvor dosis blev trappet op var PASI 75- og PGA *clear/minimal* responderter henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et åbent 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 bivirkningsprofilen sammenlignelig med bivirkningsprofilen 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 åbent 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 Humiras 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 Humira 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 Humira 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 Humiras virkning og sikkerhed overfor placebo i 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben Humira behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede *the Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *the Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *the Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se tabel 18). Humira 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 18:**  
**Ps studie IV Virkningsresultater ved 16, 26 and 52 uger**

| Endepunkter                                             | Uge 16<br>Placebokontrolleret |                                            | Uge 26<br>Placebokontrolleret |                                            | Uge 52<br>Åbent                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                         | Placebo<br>N=108              | Humira<br>40 mg hver<br>anden uge<br>N=109 | Placebo<br>N=108              | Humira<br>40 mg hver<br>anden uge<br>N=109 | Humira<br>40 mg hver anden uge<br>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<br>$\geq$ 2-grade forbedring (%) | 2,9                           | 29,7 <sup>a</sup>                          | 6,9                           | 48,9 <sup>a</sup>                          | 61,3                                   |
| Procent ændring i Total<br>Fingernail NAPSI (%)         | -7,8                          | -44,2 <sup>a</sup>                         | -11,5                         | -56,2 <sup>a</sup>                         | -72,2                                  |
| <sup>a</sup> p<0.001, Humira vs. placebo                |                               |                                            |                               |                                            |                                        |

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

#### *Hidrosadenitis suppurativa*

Humiras sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et åbent forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS), som var intolerante, havde en kontraindikation 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-studie (PIONEER I) blev 307 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller Humira 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 Humira i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg hver uge, Humira 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge

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

I HS-II-studie (PIONEER II) blev 326 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller Humira med en startdosis på 160 mg i uge 0, 0 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. 19,3% af patienterne fortsatte med *baseline* oral antibiotikabehandling under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået Humira i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg hver uge, Humira 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 åbent forlængelsesstudie, hvor Humira 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-*baseline* score på 3 eller højere på en skala med 11 trin.

En signifikant større andel af patienterne, som fik behandling med Humira sammenlignet med placebo, opnåede HiSCR ved uge 12. En signifikant større andel af patienterne i HS-II-studie oplevede et klinisk relevant fald i HS-relateret hudsmerte (se tabel 19) ved uge 12. Patienter i behandling med Humira havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

**Tabel 19: Virkningsresultater ved uge 12, HS-Studie I og II**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | HS-studie I           |                         | HS-studie II        |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Placebo               | Humira 40 mg ugentlig   | Placebo             | Humira 40 mg ugentlig   |
| <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                      | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%) * | N=163<br>45 (27,6%) | N=163<br>96 (58,9%) *** |
| ≥30% reduktion af hudsmerte <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)   | N=111<br>23 (20,7%) | N=105<br>48 (45,7%) *** |
| * $p < 0,05$ , *** $p < 0,001$ , Humira <i>versus</i> placebo<br><sup>a</sup> Blandt alle randomiserede patienter.<br><sup>b</sup> Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved <i>baseline</i> , baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig. |                       |                         |                     |                         |

Behandling med 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Ca. dobbelt så mange patienter i placebo-gruppen som i Humira-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 hud-specifik sundhedsrelateret livskvalitet målt ved ”*Dermatology Life Quality Index*” (DLQI; HS-studie I og II), globale 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 Humira 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte ugentlig Humira, 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>, som opnåede HiSCR<sup>b</sup> ved uge 24 og 36 efter tildeling af behandling ved uge 12 (fra ugentlig Humira)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Placebo<br/>(behandlingen<br/>afbrydes)<br/>N = 73</b> | <b>Humira 40 mg<br/>hver anden uge<br/>N = 70</b> | <b>Humira 40 mg<br/>ugentlig<br/>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 Humira 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.<br><sup>b</sup> Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondere. |                                                           |                                                   |                                             |

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

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

### *Crohns sygdom hos voksne*

Humiras sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blind, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende midler var tilladt, 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 Humira 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 Humira i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-responders blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter open-label 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**  
**(Procent af patienterne)**

|                          | <b>CD-Studie I: Infliximab naive patienter</b> |                                       |                                      | <b>CD-Studie II: Infliximab erfarne patienter</b> |                                       |
|--------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                          | <b>Placebo<br/>N=74</b>                        | <b>Humira<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Humira<br/>160/80 mg<br/>N=76</b> | <b>Placebo<br/>N=166</b>                          | <b>Humira<br/>160/80 mg<br/>N=159</b> |
| 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 Humira vs. placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Der sås sammenlignelige remissions-rater 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 anden TNF-antagonist. Rater for vedligeholdelse af remission- og respons er vist i Tabel 22. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

**Tabel 22**  
**Vedligeholdelse af klinisk remission og respons**  
**(Procent af patienterne)**

|                                                              | <b>Placebo</b> | <b>40 mg Humira<br/>hver anden uge</b> | <b>40 mg Humira<br/>hver uge</b> |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| <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<br>≥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<br>≥90 dage <sup>a</sup> | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                           | 20% (15/74)**                    |

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

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

<sup>a</sup> Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Humira vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter 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 åben-label 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 total score i det sygdoms-specifikke inflammatorisk tarmsygdoms-spørgeskema (IBDQ) hos patienter randomiseret til Humira 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 placebo-gruppen.

### *Colitis ulcerosa*

Sikkerhed og virkning af gentagne doser af Humira blev undersøgt hos voksne patienter med moderat til svær 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-naïve patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2, eller 80 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge Humira-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score  $\leq$  2 med ingen subscore  $>$  1) blev vurderet i uge 8.

I studie UC-II fik 248 patienter 160 mg Humira i uge 0, 80 mg i uge 2 og derefter 40 mg hver anden uge. 246 patienter fik placebo. De kliniske resultater blev vurderet for induktion af remission i uge 8 og for vedligeholdelse 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 Humira, klinisk remission i uge 8 (studie UC-I: henholdsvis 18 % og 9%,  $p=0,031$ ; studie UC-II: henholdsvis 17 % og 9%,  $p=0,019$ ). I studie UC-II var 21/41 (51%) af de Humira-behandlede patienter, der var i remission i uge 8, også i remission i uge 52.

Resultater fra den samlede UC-II studiespopulation er vist i tabel 23.

**Tabel 23**  
**Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II**  
**(Procent patienter)**

|                                                     | Placebo       | Humira 40 mg hver anden uge |
|-----------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Uge 52                                              | N=246         | N=248                       |
| Klinisk respons                                     | 18%           | 30 %                        |
| Klinisk remission                                   | 9%            | 17%                         |
| Slimhindeheling                                     | 15%           | 25%                         |
| Steroid-fri remission i $\geq 90$ dage <sup>a</sup> | 6%<br>(N=140) | 13%*<br>(N=150)             |
| Uge 8 og 52                                         |               |                             |
| Vedligeholdet respons                               | 12%           | 24%**                       |
| Vedligeholdet remission                             | 4%            | 8%*                         |
| Vedligeholdet slimhindeheling                       | 11%           | 19%*                        |

Klinisk remission er Mayo-score  $\leq 2$  uden subscore  $>1$ ;

Klinisk respons er fald fra *baseline* i Mayo score på  $\geq 3$  point og  $\geq 30$  % samt et fald i rektal blødning-subscore [RBS] på  $\geq 1$  eller en absolut RBS på 0 eller 1;

\* $p < 0,05$  for Humira *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene

\*\* $p < 0,001$  for Humira *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene

<sup>a</sup> Af de patienter, der fik steroid 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 UC-studie II havde tidligere haft mislykket anti-TNF-behandling med infliximab. Adalimumabs virkning var nedsat hos disse patienter sammelignet med anti-TNF-naïve patienter. Blandt de patienter, som tidligere havde haft mislykket anti-TNF-behandling, opnåede 3 % på placebo og 10 % på Humira remission i uge 52.

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et åben-label langvarigt forlængelsesstudie (UC III). Efter 3 års behandling med adalimumab fortsatte 75% (301/402) med at være i klinisk remission i forhold til partiel Mayo score.

### Indlæggelser

I løbet af 52 uger i studierne UC-I og UC-II blev der observeret lavere forekomst af indlæggelser forårsaget af enhver årsag samt UC-relaterede indlæggelser i adalimumab-behandlingsarmen sammenlignet med placebo-armen. Antallet af indlæggelser forårsaget af enhver årsag var 0,18 pr. patientår *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 score i det tarmsygdoms-specifikke -spørgeskema (IBDQ).

### Uveitis

Humiras sikkerhed og virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet.

Patienterne fik placebo eller en startdosis af Humira 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 tilladt.

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 60 mg/dag i 2 uger efterfulgt af en obligatorisk nedtrapningsplan 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 nedtrapningsplan 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), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

Patienter, som fuldførte studie UV I og UV II var kvalificerede til at deltage i et ukontrolleret langtidsforlængelsesstudie med en oprindelig planlagt varighed på 78 uger. Patienterne fik lov til at fortsætte med studiemedicin udover 78 uger, indtil de havde adgang til Humira.

### Klinisk Respons

Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med Humira *versus* patienter, som fik placebo (se tabel 24). Begge studier viste en tidlig og vedvarende virkning af Humira på tid til behandlingssvigt *versus* placebo (se figur 2).

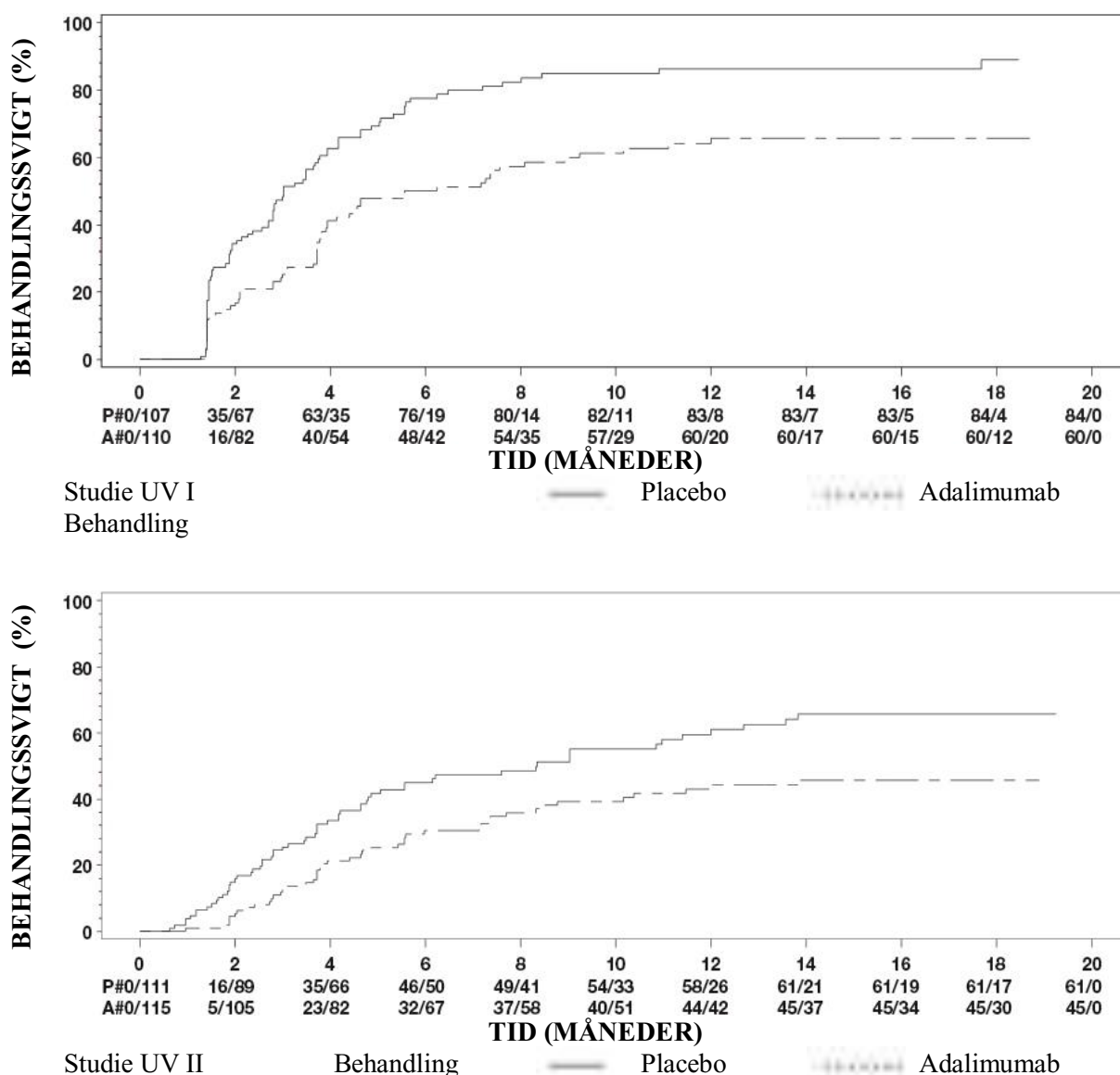
**Tabel 24**  
**Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II**

| Analyse<br>Behandling                                              | N   | Behandlin<br>gssvigt<br>N (%) | Gennem-<br>snitlig<br>tid til<br>behandling<br>ssvigt<br>(måneder) | HR <sup>a</sup> | CI 95%<br>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<br>(ITT)                                            |     |                               |                                                                    |                 |                               |                      |
| Placebo                                                            | 107 | 84 (78,5)                     | 3,0                                                                | --              | --                            | --                   |
| Adalimumab                                                         | 110 | 60 (54,5)                     | 5,6                                                                | 0,50            | 0,36<br>0,70                  | < 0,001              |
| <b>Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i Studie UV II</b> |     |                               |                                                                    |                 |                               |                      |
| Primær analyse<br>(ITT)                                            |     |                               |                                                                    |                 |                               |                      |
| Placebo                                                            | 111 | 61 (55,0)                     | 8,3                                                                | --              | --                            | --                   |
| Adalimumab                                                         | 115 | 45 (39,1)                     | NE <sup>c</sup>                                                    | 0,57            | 0,39<br>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 censoreret på tidspunktet for frafald.

- a HR af adalimumab vs placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.
- b 2-sidet p-værdi fra log rank test.
- c NE = ikke estimerbar. Færre end halvdelen af risikopatienterne havde en hændelse.

**Figur 2: Kaplan-Meier- kurver opsummere tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller uge 2 (Studie UV II)**



Note: P# = Placebo (antal af hændelser/antal med risiko); A# = HUMIRA (antal af 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 studierne 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 kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære virkningsanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 egnede patienter (74%)

78 uger med åben adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3%) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade  $\leq 0,5+$ , 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 vedligeholdt ( $<5$  forringelse i forhold til bogstaver) i 88,6% af øjnene i uge 78. Data udover uge 78 var generelt konsistente med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Blandt de patienter, der afbrød studiet, blev samlet set 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. Humira 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 Humira ikke numerisk en fordel ved farvesyn i Studie UV I og ved farvesyn, langsyn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret virkning af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

Patienterne i reumatoid artrit-studierne I, II og III blev testet på flere tidspunkter for anti-adalimumab antistoffer i løbet af 6 til 12 måneder. I de pivotale studier blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 5,5% (58/1.053) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5% (2/370) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig, var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som var fra 4 til 17 år, blev der påvist antistoffer mod adalimumab hos 15,8 % (27/171) af patienterne, der blev behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke fik samtidig methotrexat, var forekomsten 25,6 % (22/86) sammenlignet med 5,9 % (5/85) når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat. Hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, som var fra 2 til 4 år eller over 4 år og som vejede  $<15$  kg, blev der påvist antistoffer mod adalimumab hos 7 % (1/15) af patienterne, og denne ene patient fik samtidig methotrexat.

Hos patienter med entesopati-relateret artrit blev adalimumab-antistoffer påvist hos 10,9 % (5/46) af patienterne, der fik adalimumab. Hos patienter, der ikke fik samtidig methotrexat, var forekomsten 13,6 % (3/22) sammenlignet med 8,3 % (2/24), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med psoriasisartrit blev der påvist anti-adalimumab antistoffer hos 38/376 patienter (10 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 13,5 % (24/178 patienter), sammenlignet med 7 % (14 ud af 198 patienter), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med ankyloserende spondylitis blev der påvist anti-adalimumab antistoffer hos 17/204 patienter (8,3 %) behandlet med adalimumab. Hos patienter, der ikke samtidig fik methotrexat, var forekomsten 16/185 (8,6 %), sammenlignet med 1/19 (5,3 %), når adalimumab blev anvendt som tillæg til methotrexat.

Hos patienter med non-radiografisk aksial spondylarthritis, blev der påvist anti-adalimumab antistoffer hos 8/152 patienter (5,3%) behandlet kontinuert med adalimumab.

Der blev identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 7/269 patienter (2,6%) med Crohns sygdom og hos 19/487 (3,9%) patienter med colitis ulcerosa.

Hos voksne patienter med psoriasis, blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 77/920 forsøgspersoner (8,4%), som blev behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne plaque-psoriasis-patienter i langtidsbehandling med adalimumab som monoterapi, som deltog i et studie med behandlingsafbrydelse og genbehandling, var andelen af antistoffer over for adalimumab efter genbehandling (11 ud af 482 patienter, 2,3 %) sammenlignelig med den andel, som blev set inden behandlingsafbrydelse (11 ud af 590 patienter, 1,9 %).

Hos patienter med pædiatrisk psoriasis blev der fundet anti-adalimumab-antistoffer hos 5/38 forsøgspersoner (13%), som blev behandlet med 0,8 mg/kg adalimumab som monoterapi.

Hos adalimumabbehandlede patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa blev der fundet anti-adalimumab-antistoffer hos 10/99 forsøgspersoner (10,1%).

Blandt patienter med moderat til svær aktiv pædiatrisk Crohns sygdom udviklede 3,3% af de patienter, som fik adalimumab, anti-adalimumab-antistoffer.

Hos voksne patienter med non-infektøs uveitis blev anti-adalimumab-antistoffer identificeret hos 4,8 % (12/249) af patienterne behandlet med adalimumab.

Hos patienter med moderat til svær aktiv pædiatrisk colitis ulcerosa udviklede 3% af patienterne, som fik adalimumab, anti-adalimumab-antistoffer.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

### Pædiatrisk population

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

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

Humiras 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*

Humiras 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 Humira 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**  
**Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase**

| Aldersgruppe | Antal patienter ved <i>baseline</i><br>n (%) | Minimums-, median- og<br>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 Humira 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 pædiatrisk ACR-hovedkriterier,  $\geq 2$  aktive led og en forbedring på  $> 30$  % i ikke mere end 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        |                             |
| Fase                                                              |                     |                             |                 |                             |
| Åben indkøringsfase uge 16                                        |                     |                             |                 |                             |
| Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)                                   | 94,1 % (80/85)      |                             | 74,4 % (64/86)  |                             |
| Virkningsresultater                                               |                     |                             |                 |                             |
| Dobbeltblindet uge 32                                             | Humira/MTX (N = 38) | Placebo/MTX (N = 37)        | Humira (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> Pædiatrisk 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 Humira 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 Humira og MTX sammenlignet med Humira alene. I betragtning af disse resultater anbefales Humira 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

Humiras sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label, multicenter studie med 32 børn (2 - <4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik Humira 24 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som 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. Forholdet mellem 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 Humira gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

### Entesopati relateret artrit

Humiras 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 Humira 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 Humira 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 mediant fald på -62,6 % (median procentvise ændring -88,9 %) hos patienter i Humira-gruppen sammenlignet med et fald på -11,6 % (median procentvise 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 Humira-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 entesopati relateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR70-respons.

### Pædiatrisk plaque-psoriasis

Humiras 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 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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg, positivt respons for virkning (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**

|                                                                                                                                                        | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Humira 0,8mg/kg hver<br>anden uge N=38 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                                                   | 12 (32,4%)               | 22 (57,9%)                             |
| PGA:<br><i>clear/minimal</i> <sup>c</sup>                                                                                                              | 15 (40,5%)               | 23 (60,5%)                             |
| <sup>a</sup> MTX = methotrexat<br><sup>b</sup> P=0,027, Humira 0,8 mg/kg <i>versus</i> MTX<br><sup>c</sup> P=0,083, Humira 0,8 mg/kg <i>versus</i> 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 Humira hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på de demonstrerede virkning og eksponerings-respons-forhold 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*

Humiras 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 glukokortikoid 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 lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i tabel 28.

**Tabel 28**  
**Vedligeholdelsesregime**

| Patient vægt | Lav-dosis               | Standard-dosis          |
|--------------|-------------------------|-------------------------|
| < 40 kg      | 10 mg<br>hver anden uge | 20 mg<br>hver anden uge |
| ≥ 40 kg      | 20 mg<br>hver anden uge | 40 mg<br>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 29. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 30.

| <b>Tabel 29</b><br><b>Pædiatrisk CD-studie</b><br><b>PCDAI klinisk remission og respons</b> |                                                                                    |                                                                               |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                                                                             | <b>Standard-dosis</b><br><b>40/20 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br><b>N = 93</b> | <b>Lav-dosis</b><br><b>20/10 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br><b>N = 95</b> | <b>P-værdi*</b> |
| <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 standard-dosis <i>versus</i> lav-dosis.                      |                                                                                    |                                                                               |                 |

| <b>Tabel 30</b><br><b>Pædiatrisk CD-studie</b><br><b>Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler</b> |                                                                   |                                                              |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                   | <b>Standard-dosis</b><br><b>40/20 mg hver</b><br><b>anden uge</b> | <b>Lav-dosis</b><br><b>20/10 mg hver</b><br><b>anden uge</b> | <b>P-værdi<sup>1</sup></b> |
| <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 sammeligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

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

<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*

Humiras sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterforsøg 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 ca. 16 % af patienterne var tidligere behandling med anti-TNF mislykkedes. Patienter, der fik kortikosteroider ved indskrivningen, fik lov at nedtrappe deres kortikosteroidbehandling efter uge 4.

I studiets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at modtage dobbeltblindet behandling med Humira 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 Humira 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 Humira 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 virkninganalyse.

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 vedligeholdelsesregime 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.

Andelen af klinisk remission ifølge PMS ved uge 8 for patienter i hver af de dobbeltblindede Humira-induktionsgrupper er vist i tabel 31.

**Tabel 31: Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uge 0 / placebo ved uge 1<br/>N=30</b> | <b>Humira<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uge 0 og uge 1<br/>N=47</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13/30 (43,3 %)                                                                            | 28/47 (59,6 %)                                                                   |
| <sup>a</sup> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2<br><sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2<br>Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6<br>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 Humira 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>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 40 mg hver<br/>anden uge<br/>N=31</b> | <b>Humira<sup>b</sup><br/>Højst 40 mg hver uge<br/>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> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge<br><sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge<br><sup>c</sup> Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved <i>baseline</i><br>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**

|                                                                                                                        | <b>Uge 8</b>                                                                            |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        | <b>Humira<sup>a</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uge 0/placebo ved uge 1<br/>N=30</b> | <b>Humira<sup>b,c</sup><br/>Maksimalt 160 mg ved<br/>uge 0 og uge 1<br/>N=47</b> |
| Klinisk remission ifølge PUCAI                                                                                         | 10/30 (33,3 %)                                                                          | 22/47 (46,8 %)                                                                   |
| Klinisk respons ifølge PUCAI                                                                                           | 15/30 (50,0 %)                                                                          | 32/47 (68,1 %)                                                                   |
|                                                                                                                        | <b>Uge 52</b>                                                                           |                                                                                  |
|                                                                                                                        | <b>Humira<sup>d</sup><br/>Maksimalt 40 mg hver<br/>anden uge<br/>N=31</b>               | <b>Humira<sup>e</sup><br/>Maksimalt 40 mg hver<br/>uge<br/>N=31</b>              |
| 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> Humira 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> Humira 2,4 mg/kg (højest 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 Humira 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> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge

<sup>e</sup> Humira 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 Humira-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 Humira.

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*

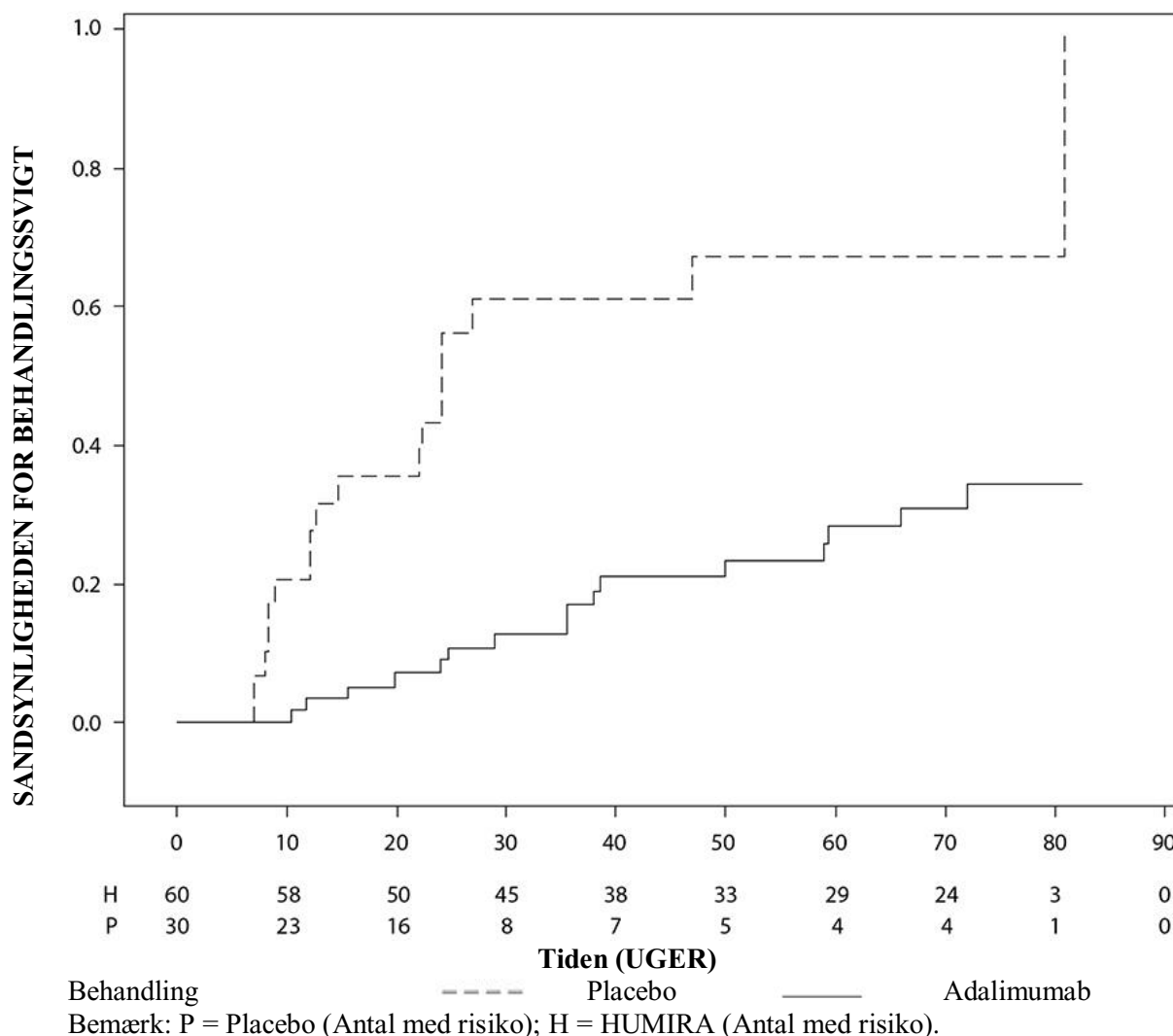
Humiras sikkerhed og virkning undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo eller 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 delvis forbedret øjeninflammation med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, uden 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 nedsætter signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 %, som vist med hazard ration sammenlignet med placebo (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurver, opsummerende tid til behandlingssvigt i det pædiatriske uveitis studie**



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og distribution

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 dosisrelaterede. 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 målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var de gennemsnitlige dal-*steady state*-koncentrationer på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Dal-serumkoncentration af adalimumab 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 på 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab 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 dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) 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 dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* (målt i uge 24) 8,8 ± 6,6 µg/ml 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 non-radiografisk aksial spondylarthritis patienter var den gennemsnitlige (±SD) dal-*steady state*-koncentration ved uge 68 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige dal-koncentration af adalimumab ved *steady state* 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 dal-koncentration 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 Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg ved uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 7 til 8 µg/ml ved uge 2 og uge 4. Den gennemsnitlige dal-koncentration ved *steady state* var ca. 8 til 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg hver uge fra uge 12 frem til og med uge 36.

Adalimumab-eksponering hos unge HS-patienter er baseret på population-farmakokinetiske modeller og simulering af farmakokinetik hos andre pædiatriske patienter på tværs af indikationer (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg Humira 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 induktionsdosis på 80 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 40 mg Humira i uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 µg/ml i induktionsperioden. Ved en induktionsdosis på 160 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg Humira i uge 2 blev opnået dal-serum-koncentrationer af adalimumab på ca. 12 µg/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 µg/ml ved *steady state* blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik vedligeholdelsesdosis på 40 mg Humira hver anden uge.

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var åben-label 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 standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer (±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 på deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige dal-koncentration (±SD) af adalimumab 9,5±5,6 µg/ml for standard-dosis-gruppen og 3,5±2,2 µg/ml for lav-dosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer 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) serum-koncentration af adalimumab  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg ugentlig) og  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en startdosis på 160 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg Humira i uge 2 dal-serumkoncentrationer af adalimumab på omkring 12  $\mu$ g/ml i induktionsperioden. Der blev observeret gennemsnitlige *steady state* dal-koncentrationer på omkring 8  $\mu$ g/ml hos colitis ulcerosa patienter, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg Humira 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*  $5,01 \pm 3,28$   $\mu$ 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*  $15,7 \pm 5,60$   $\mu$ g/ml ved uge 52.

Hos voksne patienter med uveitis resulterede en startdosis 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  $\mu$ 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 induktionsdosis hos børn < 6 år. De estimerede eksponeringer indikerer, at induktionsdosis i fravær af methotrexat kan føre til en initial stigning i systemisk eksponering.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populationsmodeller 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 eksponerings-respons sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50 respons på basis af data fra kliniske studier i patienter med JIA (pJIA og ERA). Den tilsyneladende plasmakoncentration af adalimumab som giver 50 % sandsynlighed for PedACR 50 respons (EC50) var 3  $\mu$ g/ml (95% CI: 1-6  $\mu$ 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  $\mu$ g/ml (henholdsvis 95% CI 0,4-47,6 og 1,9-10,5).

#### Elimination

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 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 i 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

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



### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsstudie foretaget på 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 Hjælpemidler

Mannitol  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

En enkelt Humira fyldt injektionssprøjte eller pen kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25°C i en periode på op til 14 dage. Injektionssprøjten eller pennen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 14-dages perioden.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

#### Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Humira, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) med stempelprop (brombutylgummi) og kanyler med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer):

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,4 ml steril injektionsvæske) med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 2 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 4 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 6 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.

#### Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Humira, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangspen til anvendelse for patienter indeholdende en fyldt sprøjte. Sprøjten inden i pennen er lavet af type I glas med stempelprop (brombutylgummi) og kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt pen (0,4 ml steril injektionsvæske) med 2 alkoholservietter i en blisterpakning.
- 2 fyldte penne (0,4 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 4 fyldte penne (0,4 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.
- 6 fyldte penne (0,4 ml steril injektionsvæske) hver med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

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

Dato for første tilladelse: 8 september 2003

Dato for sidste fornyelse: 8 september 2008

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

{MM/ÅÅÅÅ }

Yderligere information om Humira findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<https://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
Hver fyldte 0,8 ml enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 80 mg adalimumab.

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
Hver fyldt 0,8 ml enkeltdosispen indeholder 80 mg adalimumab.

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 80 mg dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs opløsning

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Reumatoid artrit

Humira i kombination med methotrexat er indiceret til:

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

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

Humira 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.

#### Psoriasis

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

### Hidrosadenitis suppurativa (HS)

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

### Crohns sygdom

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

Humira er indiceret til behandling af moderat til svær 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

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

### Pædiatrisk uveitis

Humira 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 eller, som ikke er egnet til konventionel behandling.

## **4.2 Dosering og administration**

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

Efter passende oplæring i injektionsteknik kan patienter selv injicere Humira, såfremt lægen finder det hensigtsmæssigt, og med nødvendig lægelig opfølgning.

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

## Dosering

### *Reumatoid artrit*

Den anbefalede dosis af Humira 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 Humira.

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

Ved behandling med Humira alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons på Humira 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.

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

### *Psoriasis*

Den anbefalede Humira-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. Til vedligeholdelsesbehandling er Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og/eller fyldt pen tilgængelig.

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

Patienter med utilstrækkeligt respons på 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 overvejes nøje hos patienter med utilstrækkeligt respons efter øget doseringshyppighed (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.

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

### *Hidrosadenitis suppurativa*

Det anbefalede Humira dosisregime til voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS) er 160 mg på dag 1 (givet som to injektioner af 80 mg på én dag eller som en injektion af 80 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg to uger senere på dag 15. To uger senere (Dag 29) fortsættes med én dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Humira-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under Humira-behandlingen. Behandling ud over 12 uger skal nøje genovervejes hos patienter, som ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Hvis det bliver nødvendigt at afbryde behandlingen, kan der startes op igen med Humira 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (se pkt. 5.1).

Benefit/risk-forholdet ved fortsat langtidsbehandling bør løbende evalueres (se pkt. 5.1).

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

### *Crohns sygdom*

Det anbefalede Humira induktions-dosis-regime til voksne patienter med moderat til svær 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 af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (givet som to injektioner af 80 mg på én dag eller som en injektion af 80 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Humira gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Humira, 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 retningslinier for klinisk praksis.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Humira 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Humira hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Nogle patienter, som ikke har responderet ved uge 4, kan have fordel af fortsat vedligeholdelsesbehandling i 12 uger. Fortsat behandling bør nøje overvejes hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

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

### *Colitis ulcerosa*

Det anbefalede Humira dosis-induktionsregime til voksne patienter med moderat til svær colitis ulcerosa er 160 mg i uge 0 (givet som to injektioner af 80 mg på én dag eller som en injektion af 80 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage) og 80 mg i uge 2. Efter induktionsbehandlingen er den anbefalede dosis 40 mg subkutan hver anden uge.

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Humira 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Humira 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.

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

### *Uveitis*

Den anbefalede Humira-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. Til vedligeholdelsesbehandling er Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og/eller fyldt pen tilgængelig. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med Humira alene. Behandling med Humira kan

initieres i kombination med kortikosteroider og/eller andre ikke biologiske immunmodulerende lægemidler.

I overensstemmelse med klinisk praksis kan samtidig steroidbehandling nedtrappes med start to uger efter initiering af Humira-behandling.

Ved langtidsbehandling anbefales årlig evaluering af benefit/risk (se pkt 5.1).

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

### Særlige populationer

#### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

#### Pædiatrisk population

##### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

Humiras sikkerhed og virkning hos børn i alderen 4-17 år er fastlagt for plaque-psoriasis. Den anbefalede Humira-dosis er op til maksimalt 40 mg pr dosis.

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

Der er ingen kliniske studier med Humira hos unge patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS). Humira-dosis hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

Den anbefalede Humira-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 Humira 40 mg hver anden uge.

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

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

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

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

## Crohns sygdom hos børn

Den anbefalede Humira-dosis til patienter med aktiv Crohns sygdom fra 6 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 1). Humira administreres som subkutan injektion.

**Tabel 1. Humira-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom**

| Patientvægt | Induktionsdosering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Vedligeholdelsesdosis<br>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 induktionsdosering:</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 induktionsdosering:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg i uge 0 and 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.

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

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

## Pædiatrisk colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis af Humira til patienter fra 6 til 17 år med colitis ulcerosa er baseret på legemsvægt (tabel 2). Humira administreres via subkutan injektion.

**Tabel 2. Humira-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa**

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



|  |                                                                                                    |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg ved uge 2 (givet som én 80 mg injektion)</li> </ul> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

\* Pædiatriske patienter, der fylder 18 år, mens de får Humira, 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 Humira til børn under 6 år til denne indikation.

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

#### *Pædiatrisk uveitis*

Den anbefalede Humira-dosis til pædiatriske patienter med uveitis fra 2 år er baseret på legemsvægt (tabel 3). Humira administreres som subkutan injektion.

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

**Tabel 3. Humira-dosis til pædiatriske patienter med uveitis**

| Patientvægt | Dosisregime                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 30 kg     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg hver anden uge i kombination med methotrexat</li> </ul> |
| ≥ 30 kg     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg hver anden uge i kombination med methotrexat</li> </ul> |

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

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

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

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

#### Administration

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

Humira er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for den aktive substans eller over for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

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

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske præparater skal navn og batchnummeret for det administrerede præparat registreres tydeligt.

##### 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 Humira. Da udskillelsen af adalimumab kan vare op til fire måneder, bør monitoreringen fortsættes i hele denne periode.

Behandling med Humira 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 histoplasmosse, kokcidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Humira overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Humira, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Humira 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 Humira til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige 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 virus eller andre opportunistiske infektioner såsom listeriose, legionellose og pneumocystis er blevet rapporteret hos patienter, som fik Humira.

I kliniske studier er der set andre alvorlige infektioner inklusive pneumoni, pyelonefritis, septisk artrit og septikæmi. 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 Humira. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstra-pulmonal (f.eks. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Humira påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte patientens detaljerede sygdomshistorie med tuberkuloseanamnese 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 alvorligt syge eller immunkompromitterede.

Hvis der diagnosticeres aktiv tuberkulose, må Humira-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 Humira startes.

Inden start af behandling med Humira 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 Humira. Hos nogle patienter, som er behandlet tilfredsstillende for aktiv tuberkulose, er aktiv tuberkulose reaktiveret, mens de har været i behandling med Humira.

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 Humira.

#### *Andre opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive fungicide infektioner, er observeret hos patienter, som modtog Humira. Disse infektioner er ikke konsekvent blevet erkendt hos patienter, som tager 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 samtidig shock, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Humira skal omgående afbrydes. Diagnosticering og empirisk antimykotisk behandling af disse patienter bør tages 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, som fik en TNF-antagonist herunder Humira (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Humira. 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 kræver behandling med Humira, 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 anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Humira seponeres og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling initieres.

#### Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder Humira, 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 optisk neurit og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med

Humira 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 intermediaær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Humira og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediaær uveitis.

### Allergiske reaktioner

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

### Immunsuppression

I et studie, hvor 64 patienter med reumatoid artrit blev behandlet med Humira, 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 hepatosplenisk T-celle lymfomer med Humira 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 Humira bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Humira 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 Humira er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Humira 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 ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Humira. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcelle karcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

I et eksplorativt klinisk studie, hvor anvendelsen af et andet 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 coloncarcinom (for eksempel patienter med langvarig colitis ulcerosa eller primær skleroserende kolangit), eller patienter, som tidligere har haft dysplasi eller coloncarcinom, 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 Humira. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Humira, 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 Humira.

### Vaccinationer

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

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

Patienter i Humira-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 Humira. Humira bør anvendes med forsigtighed til patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA, klasse I/II). Humira kontraindikeres ved moderat til alvorlig hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3). Behandling med Humira skal ophøre hos patienter, som udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens.

### Autoimmune processer

Behandling med Humira kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med Humira har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Humira 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 Humira (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 øget risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner (se pkt. 4.5).

### Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med Humira. 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 Humira, bør monitoreres tæt for infektioner, og der skal tages passende forholdsregler. Der er begrænset erfaring med sikkerhed for patienter, som får artroplastik under behandling med Humira.

### Tyndtarms-obstruktion

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 Humira forværrer eller forårsager forsnævninger.

### Ældre

Hypigheden af alvorlige infektioner var højere hos Humira-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 risiko for infektioner ved behandling af ældre patienter.

### Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

### Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 80 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner.

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

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

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

Kombination af Humira 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 Humira-behandling.

### Graviditet

Prospektivt indsamlede data for 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 ikke stigning i hyppighed af misdannelser hos nyfødte.

I et prospektivt kohorte registerstudie, blev 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 inkluderet. Det primære endepunkt var prævalensen i forekomst af fødsler med større misdannelser. Hyppigheden af graviditeter, som blev afsluttet med mindst et levende født 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 (ukorrigerede OR 1,31; 95% KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5%) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4%) hos ubehandlede kvinder med CD (ukorrigerede OR 1,14; 95% KI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline forskelle) var 1,10 (95% KI 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 dødsfødsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

I et toksicitetsstudie, hvor man undersøgte udviklinger på 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 i 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 maternale serumniveau. Når immunglobulin G proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen effekt hos den/det brystnærede nyfødte/spædbarn. Humira 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

Humira kan have en mindre påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vertigo og svækket syn kan forekomme efter administration af Humira (se pkt 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Humira blev undersøgt hos 9.606 patienter i pivotale kontrollerede og åbne 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 idiopatiske 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, som omfattede 6.089 patienter, der fik Humira, 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 Humira, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

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

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for Humira. TNF-antagonister, så som Humira påvirker immunsystemet og brugen af dem kan påvirke kroppens forsvar mod infektion og cancer. Ved brug af Humira 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-Johnson 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 4 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 frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste frekvens, 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 4**  
**Bivirkninger**

| <b>Systemorganklasser</b>                                             | <b>Hyppighed</b> | <b>Bivirkning</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme *                                  | Meget almindelig | Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes-pneumoni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                       | Almindelig       | Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelssinfektioner (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 pylonephritis), svampeinfektioner ledinfektioner |
|                                                                       | Ikke almindelig  | Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion) bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)* | Almindelig       | Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benign neoplasmer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                       | Ikke almindelig  | Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                       | Sjælden          | Leukæmi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                       | Ikke kendt       | Hepatosplenisk T-celle-lymfom <sup>1)</sup> , Merkelcelle karcinom (kulant neuroendokrint karcinom) <sup>1)</sup> , Kaposi sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Blod og lymfesystem *                                                 | Meget almindelig | Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                       | Almindelig       | Leukocytose, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Systemorganklasser      | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                   |
|-------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                  |                                                                                                              |
|                         | 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, hypofosfataemi, 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. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup> |
| Øjne                    | Almindelig       | Synsforstyrrelser, konjunktivitis, blepharitis, hævede øjne                                                  |
|                         | Ikke almindelig  | Diplopi                                                                                                      |
| Øre og labyrint         | Almindelig       | Vertigo                                                                                                      |
|                         | Ikke almindelig  | Døvhed, tinnitus                                                                                             |
| Hjerte *                | Almindelig       | Takykardi                                                                                                    |

| Systemorganklasser                   | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Ikke almindelig  | Myokardieinfarkt <sup>1)</sup> ,<br>arytmi,<br>kongestiv hjertesvigt                                                                       |
|                                      | Sjælden          | Hjertestop                                                                                                                                 |
| Vaskulære sygdomme                   | Almindelig       | Hypertension,<br>rødme,<br>hæmatom                                                                                                         |
|                                      | Ikke almindelig  | Aorta-anurisme, vaskulær arteriel okklusion,<br>tromboflebit                                                                               |
| Luftveje, thorax og<br>mediastinum * | Almindelig       | Astma,<br>dyspnø,<br>hoste                                                                                                                 |
|                                      | Ikke almindelig  | Lungeemboli <sup>1)</sup> ,<br>interstitiel lungesygdom<br>kronisk obstruktiv lungesygdom,<br>pneumonitis,<br>pleuraeffusion <sup>1)</sup> |
|                                      | Sjælden          | Lungefibrose <sup>1)</sup>                                                                                                                 |
| Mave-tarm-kanalen                    | Meget almindelig | Abdominalsmerter,<br>kvalme og opkastning                                                                                                  |
|                                      | Almindelig       | Gastrointestinal blødning,<br>dyspepsi,<br>gastroøsofageal reflux sygdom,<br>Sjøgrens syndrom                                              |
|                                      | Ikke almindelig  | Pankreatit,<br>dysfagi<br>ansigtsødem                                                                                                      |
|                                      | Sjælden          | Intestinal perforation <sup>1)</sup>                                                                                                       |
| Lever og galdeveje *                 | Meget almindelig | Forhøjede leverenzymmer                                                                                                                    |
|                                      | Ikke almindelig  | Kolecystit og cholelithiasis,<br>hepatisk steatose,<br>forhøjet bilirubin                                                                  |
|                                      | Sjælden          | Hepatit<br>reakivering af hepatitis B <sup>1)</sup><br>autoimmun hepatit <sup>1)</sup>                                                     |
|                                      | Ikke kendt       | Leversvigt <sup>1)</sup>                                                                                                                   |
| Hud og subkutane væv                 | Meget almindelig | Udslæt (inklusive eksfoliativt<br>udslæt),                                                                                                 |

| Systemorganklasser                                        | Hyppighed        | Bivirkning                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           | 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, hyperhidrosis, alopeci <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                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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       | Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase                                     |
|                                                           | Ikke kendt       | Vægtforøgelse <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                            |

| Systemorganklasser                                  | Hyppighed  | Bivirkning         |
|-----------------------------------------------------|------------|--------------------|
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Almindelig | Nedsat helingsevne |

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

\*\* inklusive åben-label forlængelsesstudie

<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 Humira var i overensstemmelse med Humiras kendte sikkerhedsprofil.

### Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som behandles med Humira hver anden uge, var den samme som den kendte sikkerhedsprofil for Humira.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Reaktioner ved injektionsstedet*

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9% af de patienter, som blev behandlet med Humira, reaktioner ved injektionsstedet (erythem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved 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 Humira-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 Humira, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med Humira blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, kokcidioimykose, pneumocytis, 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 lymfeproliferative sygdomme*

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 655,6 patientår i Humira-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 eksponering på 498,1 patientår i Humira-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 Humira-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patient-år i et Humira-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I Humira-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

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

Når kontrollerede dele af dissestudier og igangværende og afsluttede åbne 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 ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-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 arthritis spontant rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patient-behandlingsår. Den spontant rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patient-behandlingsår (se pkt. 4.4).

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

#### *Autoantistoffer*

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

#### *Bivirkninger i lever og galdeveje*

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af Humira 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 Humira-behandlede patienter og 1,6% af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med Humira 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 Humira-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 Humira hos patienter med polyartikulær juvenile idiopatisk artrit, som var fra 2 til  $< 4$  år.

I kontrollerede fase 3-studier af Humira 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 Humira-behandlede patienter og 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

I fase 3-studiet med Humira hos patienter med pædiatrisk Crohns sygdom, der evaluerede virkningen 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 Humira 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 Humira-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 Humira hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

I kontrollerede studier med Humira (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-stigning  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 0,3% af patienterne i Humira-behandling og hos 0,6% af patienterne i kontrol-behandling.

I kontrollerede studier med Humira 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 Humira og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning  $\geq 3 \times \text{ULN}$  hos 2,4% af patienterne i Humira-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med Humira 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 alvorlige 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 Humira og azathioprin/6-mercaptopurin end med Humira 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

#### 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.).

#### Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med Humira 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 vævsomdannelse, der er ansvarlig for bruskdestruktionen, var også nedsatte efter Humira-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med Humira.

Efter behandling med Humira blev 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*

Humira er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid artrit-studier. Humiras virkning og bivirkningsprofil blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede studier. Nogle patienter blev behandlet i op til 120 måneder. Smerter ved injektionsstedet i forbindelse med Humira 40 mg/0,4 ml blev evalueret over 2 tidsperioder i to randomiserede, enkelt-blindede overkrydsningsstudier med aktiv kontrol.

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

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var  $\geq 18$  år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 eller 40 mg Humira 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 alvorlig 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 Humira hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg Humira hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg Humira/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 alvorlig aktiv reumatoid artrit. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel 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 Humira eller placebo hver anden uge i 24 uger.

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

RA-studie VI og VII evaluerede hver 60 patienter  $\geq 18$  år med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. De inkluderede patienter var enten nuværende brugere af Humira 40 mg/0,8 ml, der bedømte deres gennemsnitlige smerter ved injektionsstedet som mindst 3 cm (på en 0-10 cm VAS (visual analog skala)) eller biologisk naive patienter, der påbegyndte Humira 40 mg/0,8 ml. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt dosis Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, efterfulgt af en enkelt injektion med den modsatte behandling ved deres næste dosis.

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. Studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet. Det primære endepunkt i RA-studie VI og VII var smerte ved injektionsstedet umiddelbart efter injektion målt på en 0-10 cm VAS (visual analog skala).

#### ACR-respons

Den procent af Humira-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 5.

**Tabel 5**  
**ACR-respons i placebokontrollerede studie**  
**(Procent af patienter)**

| Respons    | RA-studie I <sup>a**</sup>           |                                                | RA-studie II <sup>a**</sup> |                              | RA-studie III <sup>a**</sup>          |                                                 |
|------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
|            | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110            | Humira <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>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 Humira givet hver anden uge

<sup>c</sup> MTX = methotrexat

**\*\*p < 0,01, Humira 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 holdt disse forbedringer sig i 52 uger.

I det åbne forlængelsesstudie RA 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 Humira 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på Humira 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 Humira 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 Humira plus standardpleje statistisk signifikant bedre end for patienter behandlet med placebo plus standardpleje (p < 0,001).

I RA-studie I-IV opnåede Humira-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 Humira og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og Humira-monoterapi i uge 52, og virkningen blev opretholdt i 104 uger (se tabel 6).

**Tabel 6**  
**ACR-respons i RA-studie V**  
**(Procentdel af patienter)**

| Respons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.<br><sup>b</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af Humira-monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test<br><sup>c</sup> p-værdi for den parvise sammenligning af Humira-monoterapi og methotrexat-monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test |              |                 |                     |                      |                      |                      |

I det åbne forlængelsesstudie RA V blev ACR respons bibeholdt når patienterne blev fulgt i op til 10 år. Ud af 542 patienter, som blev randomiseret til Humira 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på Humira 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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik Humira-monoterapi. Humira/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ( $p < 0,001$ ) og Humira-monoterapi ( $p < 0,001$ ) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig 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 Humira monoterapi eller Humira/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med Humira. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

#### Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de Humira-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 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 ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos Humira-/methotrexat- patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 7).

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 Humira 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. Efter 10 år, blev 79 af 207 patienter, som oprindeligt blev behandlet med 40 mg Humira hver anden uge, evalueret radiografisk. Blandt disse viste 40 patienter ingen progression i strukturel ødelæggelse defineret som mTSS-ændring fra *baseline* på 0,5 eller mindre.

**Tabel 7**  
**Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i RA-studie III**

|                        | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Humira/MTX<br>40 mg hver<br>anden uge | Placebo/MTX-<br>Humira/MTX (95%<br>konfidensinterval <sup>b</sup> ) | p-værdi              |
|------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Score      | 2,7                          | 0,1                                   | 2,6 (1,4- 3,8)                                                      | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erosion score          | 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 forskellen i ændring af score mellem methotrexat og Humira.

<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 8).

**Tabel 8**  
**Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i RA-studie V**

|                   | MTX<br>n=257<br>(95% konfidens-<br>interval) | Humira<br>n=274<br>(95% konfidens-<br>interval) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95% konfidens-<br>interval) | 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              |
| Erosion score     | 3,7 (2,7-4,7)                                | 1,7 (1,0-2,4)                                   | 0,8 (0,4-1,2)                                       | < 0,001              | 0,0082               | < 0,001              |
| JSN score         | 2,0 (1,2-2,8)                                | 1,3 (0,5-2,1)                                   | 0,5 (0-1,0)                                         | < 0,001              | 0,0037               | 0,151                |

<sup>a</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

<sup>b</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af Humira monoterapi og Humira/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test

<sup>c</sup>p-værdien for den parvise sammenligning af Humira monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra *baseline* i modificeret Total Sharp Score ≤ 0,5) signifikant højere med Humira/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, p<0,001) og Humira monoterapi (henholdsvis 50,7%, p<0,002 og 44,5%, p<0,001).

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat monoterapi, Humira monoterapi eller kombinationsbehandling med Humira 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 Humira 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 Humira 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 åben 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 Humira/methotrexat-kombinationsterapi *end for* methotrexat-monoterapi og Humira-monoterapi efter 52 uger. Virkningen blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

### Smerter ved injektionsstedet

I de puljede data fra RA-overkrydsnings-studier VI og VII sås umiddelbart efter dosering en statistisk signifikant forskel i smerter ved injektionsstedet mellem Humira 40 mg/0,8 ml og Humira 40 mg/0,4 ml (gennemsnitlig 3,7 cm *versus* 1,2 cm på en visuel analog skala (VAS) fra 0 til 10 cm,  $p < 0,001$ ). Dette svarede til en median reduktion på 84 % i smerter ved injektionsstedet.

### *Plaque-psoriasis hos voksne*

Humiras 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, dobbelt-blindet studier. 73% af patienterne i Psoriasis-studie I og II havde tidligere fået systemisk behandling eller lysbehandling. Humiras 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 Humira 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 åben 40 mg Humira 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 Humira 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 “alvorlig” (41%) og “meget alvorlig” (6%).

I Psoriasis-studie II (CHAMPION) blev Humiras virkning og sikkerhed sammenlignet med methotrexat og placebo hos 271 patienter. Patienterne fik placebo og en startdosis på 7,5 mg methotrexat og derefter dosisøgning op til uge 12 til en maksimum-dosis på 25 mg eller en startdosis på 80 mg Humira 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 Humira *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 sig fra “let” ( $<1\%$ ) til “moderat” (48%), “alvorlig” (46%) og “meget alvorlig” (6%).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3 psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor Humira 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 9 og 10).

**Tabel 9**  
**Ps-studie I (REVEAL)**  
**Virkningsresultater ved uge 16**

|                                                                                                              | <b>Placebo</b><br><b>N=398</b><br><b>N (%)</b> | <b>Humira 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br><b>N=814</b><br><b>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                                  | 26 (6,5)                                       | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                                      |
| <b>PASI 100</b>                                                                                              | 3 (0,8)                                        | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                                      |
| <b>PGA: <i>Clear/minimal</i></b>                                                                             | 17 (4,3)                                       | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                                      |
| <sup>a</sup> Procent af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation |                                                |                                                                              |
| <sup>b</sup> p<0,001, Humira <i>versus</i> Placebo                                                           |                                                |                                                                              |

**Tabel 10**  
**Ps-studie II (CHAMPION)**  
**Virkningsresultater ved uge 16**

|                                                       | <b>Placebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Humira 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥PASI 75</b>                                       | 10 (18,9)                                     | 39 (35,5)                                  | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                                    |
| <b>PASI 100</b>                                       | 1 (1,9)                                       | 8 (7,3)                                    | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                                    |
| <b>PGA: <i>Clear/minimal</i></b>                      | 6 (11,3)                                      | 33 (30,0)                                  | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                                    |
| <sup>a</sup> p<0,001 Humira <i>versus</i> placebo     |                                               |                                            |                                                                              |
| <sup>b</sup> p<0,001 Humira <i>versus</i> methotrexat |                                               |                                            |                                                                              |
| <sup>c</sup> p<0,01 Humira <i>versus</i> placebo      |                                               |                                            |                                                                              |
| <sup>d</sup> p<0,05 Humira <i>versus</i> 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%, som fortsatte på Humira (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 åbne 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 Humira-behandling i 52 uger i Psoriasis-studie I og fortsatte med Humira i det åbne forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA *clear/minimal* responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59, 0 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende virkning, eller hvor dosis blev trappet op var PASI 75- og PGA *clear/minimal* responserater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et åbent 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 bivirkningsprofilen sammenlignelig med bivirkningsprofilen 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 åbent 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 Humiras 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 Humira 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 Humira 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 Humiras virkning og sikkerhed overfor placebo i 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben Humira behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede *the Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *the Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *the Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se tabel 11). Humira 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 11**  
**Ps studie IV Virkningsresultater ved 16, 26 and 52 uger**

| Endepunkter                                             | Uge 16<br>Placebokontrolleret |                                            | Uge 26<br>Placebokontrolleret |                                            | Uge 52<br>Åbent                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                         | Placebo<br>N=108              | Humira<br>40 mg hver<br>anden uge<br>N=109 | Placebo<br>N=108              | Humira<br>40 mg hver<br>anden uge<br>N=109 | Humira<br>40 mg hver anden uge<br>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<br>$\geq$ 2-grade forbedring (%) | 2,9                           | 29,7 <sup>a</sup>                          | 6,9                           | 48,9 <sup>a</sup>                          | 61,3                                   |
| Procent ændring i Total<br>Fingernail NAPSI (%)         | -7,8                          | -44,2 <sup>a</sup>                         | -11,5                         | -56,2 <sup>a</sup>                         | -72,2                                  |
| <sup>a</sup> p<0.001, Humira vs. placebo                |                               |                                            |                               |                                            |                                        |

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

#### *Hidrosadenitis suppurativa*

Humiras sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et åbent forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS), som var intolerante, havde en kontraindikation 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-studie (PIONEER I) blev 307 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller Humira 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 Humira i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg hver uge, Humira 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt Humira 40 mg hver uge i periode B.

I HS-II-studie (PIONEER II) blev 326 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller Humira med en startdosis på 160 mg i uge 0, 0 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. 19,3% af patienterne fortsatte med *baseline* oral antibiotikabehandling under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået Humira i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg hver uge, Humira 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 åbent forlængelsesstudie, hvor Humira 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-*baseline* score på 3 eller højere på en skala med 11 trin.

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

**Tabel 12: Virkningsresultater ved uge 12, HS-Studie I og II**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | HS-studie I           |                         | HS-studie II        |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo               | Humira 40 mg ugentlig   | Placebo             | Humira 40 mg ugentlig   |
| <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%) * | N=163<br>45 (27,6%) | N=163<br>96 (58,9%) *** |
| ≥30% reduktion af hudsmerte <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)   | N=111<br>23 (20,7%) | N=105<br>48 (45,7%) *** |
| <p>* <math>p &lt; 0,05</math>, ***<math>p &lt; 0,001</math>, Humira <i>versus</i> placebo</p> <p><sup>c</sup> Blandt alle randomiserede patienter.</p> <p><sup>d</sup> Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved <i>baseline</i>, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig.</p> |                       |                         |                     |                         |

Behandling med 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Ca. dobbelt så mange patienter i placebo-gruppen som i Humira-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), globale 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 Humira 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte ugentlig Humira, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (Se tabel 13).

**Tabel 13: Andel af patienter<sup>a</sup>, som opnåede HiSCR<sup>b</sup> ved uge 24 og 36 efter tildeling af behandling ved uge 12 (fra ugentlig Humira)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Placebo<br/>(behandlingen<br/>afbrydes)<br/>N = 73</b> | <b>Humira 40 mg<br/>hver anden uge<br/>N = 70</b> | <b>Humira 40 mg<br/>ugentlig<br/>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>c</sup> Patienter med minimum et delvist respons på Humira 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.<br><sup>d</sup> Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondere. |                                                           |                                                   |                                             |

Blandt patienter, der som minimum var delvist respondere ved uge 12, og som fik fortsat ugentlig Humira-behandling, var HiSCR-raten ved uge 48; 68,3 % og ved uge 96; 65,1 %. Længere tids behandling med Humira 40 mg ugentlig viste ingen nye sikkerhedsfund.

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

#### *Crohns sygdom hos voksne*

Humiras sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blind, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI)  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende midler var tilladt, 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 Humira 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 Humira i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-responders blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter open-label 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 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**  
**(Procent af patienterne)**

|                          | <b>CD-Studie I: Infliximab naive patienter</b> |                                       |                                      | <b>CD-Studie II: Infliximab erfarne patienter</b> |                                       |
|--------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                          | <b>Placebo<br/>N=74</b>                        | <b>Humira<br/>80/40 mg<br/>N = 75</b> | <b>Humira<br/>160/80 mg<br/>N=76</b> | <b>Placebo<br/>N=166</b>                          | <b>Humira<br/>160/80 mg<br/>N=159</b> |
| 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 Humira vs. placebo

\* p<0,001

\*\* p<0,01

Der sås sammenlignelige remissions-rater 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 anden TNF-antagonist. Rater for vedligeholdelse af remission- og respons er vist i Tabel 15. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

**Tabel 15**  
**Vedligeholdelse af klinisk remission og respons**  
**(Procent af patienterne)**

|                                                              | <b>Placebo</b> | <b>40 mg Humira<br/>hver anden uge</b> | <b>40 mg Humira<br/>hver uge</b> |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| <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<br>≥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<br>≥90 dage <sup>a</sup> | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                           | 20% (15/74)**                    |

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

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

<sup>a</sup> Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i Humira vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af patienter 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 åben-label 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 total score i det sygdoms-specifikke inflammatorisk tarmsygdoms-spørgeskema (IBDQ) hos patienter randomiseret til Humira 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 placebo-gruppen.

### *Colitis ulcerosa*

Sikkerhed og virkning af gentagne doser af Humira blev undersøgt hos voksne patienter med moderat til svær 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-naïve patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2, eller 80 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge Humira-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score  $\leq 2$  med ingen subscore  $> 1$ ) blev vurderet i uge 8.

I studie UC-II fik 248 patienter 160 mg Humira i uge 0, 80 mg i uge 2 og derefter 40 mg hver anden uge. 246 patienter fik placebo. De kliniske resultater blev vurderet for induktion af remission i uge 8 og for vedligeholdelse 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 Humira, klinisk remission i uge 8 (studie UC-I: henholdsvis 18 % og 9%,  $p=0,031$ ; studie UC-II: henholdsvis 17 % og 9%,  $p=0,019$ ). I studie UC-II var 21/41 (51%) af de Humira-behandlede patienter, der var i remission i uge 8, også i remission i uge 52.

Resultater fra den samlede UC-II studiespopulation er vist i tabel 16.

**Tabel 16**  
**Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II**  
**(Procent patienter)**

|                                                                | <b>Placebo</b> | <b>Humira 40 mg hver anden uge</b> |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| <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%*                               |
|                                                                | (N=140)        | (N=150)                            |
| <b>Uge 8 og 52</b>                                             |                |                                    |
| Vedligeholdet respons                                          | 12%            | 24%**                              |
| Vedligeholdet remission                                        | 4%             | 8%*                                |
| Vedligeholdet slimhindeheling                                  | 11%            | 19%*                               |
| Klinisk remission er Mayo-score $\leq 2$ uden subscore $> 1$ ; |                |                                    |

Klinisk respons er fald fra *baseline* i Mayo score på  $\geq 3$  point og  $\geq 30$  % samt et fald i rektal blødning-subscore [RBS] på  $\geq 1$  eller en absolut RBS på 0 eller 1;  
\* $p < 0,05$  for Humira *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene  
\*\* $p < 0,001$  for Humira *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene  
<sup>a</sup> Af de patienter, der fik steroid 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 UC-studie II havde tidligere haft mislykket anti-TNF-behandling med infliximab. Adalimumabs virkning var nedsat hos disse patienter sammelignet med anti-TNF-naïve patienter. Blandt de patienter, som tidligere havde haft mislykket anti-TNF-behandling, opnåede 3 % på placebo og 10 % på Humira remission i uge 52.

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et åben-label langvarigt forlængelsesstudie (UC III). Efter 3 års behandling med adalimumab fortsatte 75% (301/402) med at være i klinisk remission i forhold til partiel Mayo score.

### Indlæggelser

I løbet af 52 uger i studierne UC-I og UC-II blev der observeret lavere forekomst af indlæggelser forårsaget af enhver årsag samt UC-relaterede indlæggelser i adalimumab-behandlingsarmen sammenlignet med placebo-armen. Antallet af indlæggelser forårsaget af enhver årsag var 0,18 pr. patientår *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 score i det tarmsygdoms-specifikke -spørgeskema (IBDQ).

### Uveitis

Humiras sikkerhed og virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet. Patienterne fik placebo eller en startdosis af Humira 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 tilladt.

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 60 mg/dag i 2 uger efterfulgt af en obligatorisk nedtrapningsplan 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 nedtrapningsplan 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), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

Patienter, som fuldførte studie UV I og UV II var kvalificerede til at deltage i et ukontrolleret langtidsforlængelsesstudie med en oprindelig planlagt varighed på 78 uger. Patienterne fik lov til at fortsætte med studiemedicin udover 78 uger, indtil de havde adgang til Humira.

### Klinisk respons

Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med Humira *versus* patienter, som fik placebo (se tabel 17). Begge studier viste en tidlig og vedvarende virkning af Humira på tid til behandlingssvigt *versus* placebo (se figur 1).

**Tabel 17**  
**Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II**

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

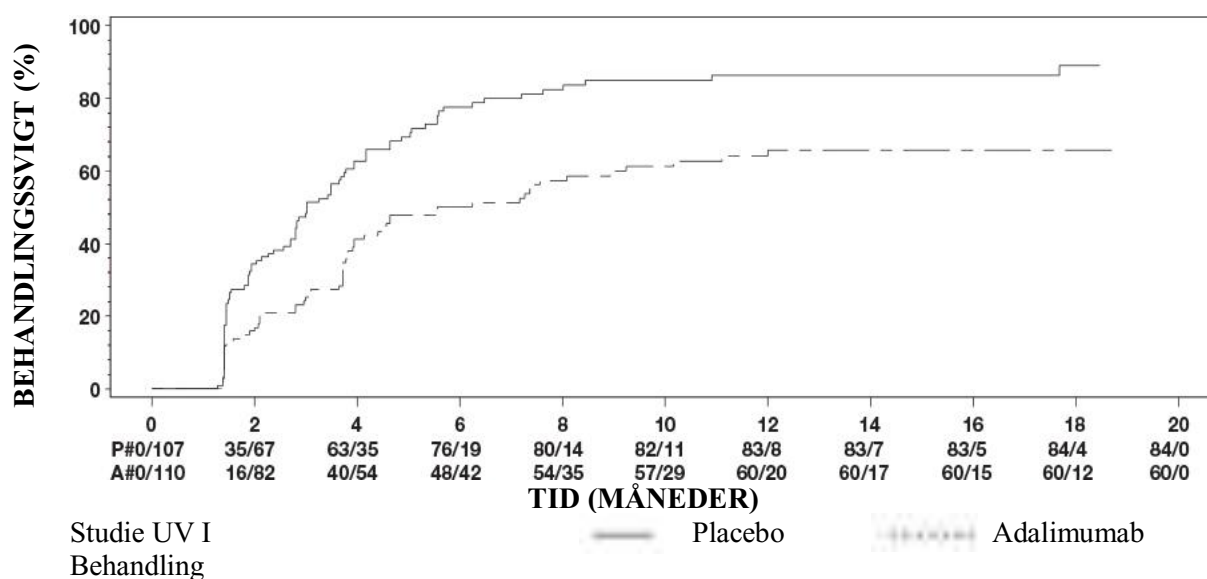
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censored på tidspunktet for Frafald.

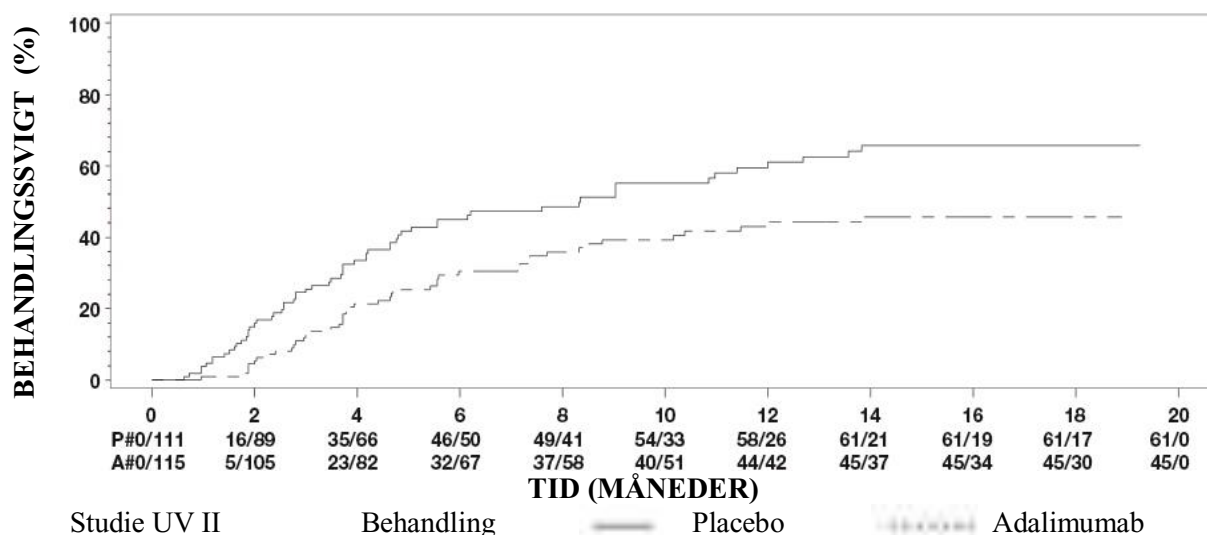
a HR af adalimumab *vs* placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

b 2-sidet p-værdi fra log rank test.

c NE = ikke estimerbar. Færre end halvdelen af risikopatienterne havde en hændelse.

**Figur 1: Kaplan-Meier- kurver opsummere tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller uge 2 (Studie UV II)**





Note: P# = Placebo (antal af hændelser/antal med risiko); A# = HUMIRA (antal af 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 studierne 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 kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære virkningsanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 egnede patienter (74%) 78 uger med åben adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3%) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade  $\leq 0,5+$ , 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 vedligeholdt ( $<5$  forringelse i forhold til bogstaver) i 88,6% af øjnene i uge 78. Data udover uge 78 var generelt konsistente med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Blandt de patienter, der afbrød studiet, blev samlet set 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. Humira 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 Humira ikke numerisk en fordel ved farvesyn i Studie UV I og ved farvesyn, langsyn og nærsyn i studie UV II.

### Immunogenicitet

Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret virkning af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

Patienterne i reumatoid artrit-studierne I, II og III blev testet på flere tidspunkter for anti-adalimumab antistoffer i løbet af 6 til 12 måneder. I de pivotale studier blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 5,5% (58/1.053) af de patienter, der blev behandlet med adalimumab, sammenlignet med 0,5% (2/370) af de patienter, der fik placebo. Hos patienter, som ikke fik methotrexat samtidig,

var incidensen 12,4% sammenlignet med 0,6%, når adalimumab blev givet i kombination med methotrexat.

Der blev identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 7/269 patienter (2,6%) med Crohns sygdom og hos 19/487 (3,9%) patienter med colitis ulcerosa.

Hos voksne patienter med psoriasis, blev der identificeret anti-adalimumab-antistoffer hos 77/920 forsøgspersoner (8,4%), som blev behandlet med adalimumab som monoterapi.

Hos voksne plaque-psoriasis-patienter i langtidsbehandling med adalimumab som monoterapi, som deltog i et studie med behandlingsafbrydelse og genbehandling, var andelen af antistoffer over for adalimumab efter genbehandling (11 ud af 482 patienter, 2,3 %) sammenlignelig med den andel, som blev set inden behandlingsafbrydelse (11 ud af 590 patienter, 1,9 %).

Hos adalimumabbehandlede patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa blev der fundet anti-adalimumab-antistoffer hos 10/99 forsøgspersoner (10,1%).

Blandt patienter med moderat til svær aktiv pædiatrisk Crohns sygdom udviklede 3,3% af de patienter, som fik adalimumab, anti-adalimumab-antistoffer.

Hos voksne patienter med non-infektøs uveitis blev anti-adalimumab-antistoffer identificeret hos 4,8 % (12/249) af patienterne behandlet med adalimumab.

Hos patienter med moderat til svær aktiv pædiatrisk colitis ulcerosa udviklede 3% af patienterne, som fik adalimumab, anti-adalimumab-antistoffer.

Eftersom immunogenicitetsanalyser er produktspecifikke, giver det ikke nogen mening at sammenligne antistofhyppigheden med andre produkter.

### Pædiatrisk population

#### *Hidrosadenitis suppurativa hos unge*

Der er ikke udført kliniske studier med Humira hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på de demonstrerede virkning og eksponerings-respons-forhold 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*

Humiras 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 glukokortikoid 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 lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i tabel 18.

**Tabel 18**  
**Vedligeholdelsesregime**

| Patient vægt | Lav-dosis               | Standard-dosis          |
|--------------|-------------------------|-------------------------|
| < 40 kg      | 10 mg<br>hver anden uge | 20 mg<br>hver anden uge |
| ≥ 40 kg      | 20 mg<br>hver anden uge | 40 mg<br>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 19. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 20.

| <b>Tabel 19</b><br><b>Pædiatrisk CD-studie</b><br><b>PCDAI klinisk remission og respons</b> |                                                        |                                                   |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|
|                                                                                             | Standard-dosis<br>40/20 mg hver<br>anden uge<br>N = 93 | Lav-dosis<br>20/10 mg hver<br>anden uge<br>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 standard-dosis <i>versus</i> lav-dosis.                      |                                                        |                                                   |          |

| <b>Tabel 20</b><br><b>Pædiatrisk CD-studie</b><br><b>Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler</b> |                                              |                                         |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                   | Standard-dosis<br>40/20 mg hver<br>anden uge | Lav-dosis<br>20/10 mg hver<br>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%                                        | 23,8,303                                |                      |

<sup>1</sup> p-værdi for sammেলigning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

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

<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*

Humiras sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterforsøg 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 ca. 16 % af patienterne var tidligere behandling med anti-TNF mislykkedes. Patienter, der fik kortikosteroider ved indskrivningen, fik lov at nedtrappe deres kortikosteroidbehandling efter uge 4.

I studiets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at modtage dobbeltblindet behandling med Humira 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 Humira 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 Humira 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 virkninganalyse.

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 vedligeholdelsesregime derefter.

#### *Virkningsresultater*

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

Andelen af klinisk remission ifølge PMS ved uge 8 for patienter i hver af de dobbeltblindede Humira-induktionsgrupper er vist i tabel 21.

**Tabel 21: Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Humira<sup>a</sup></b><br><b>Maksimalt 160 mg ved</b><br><b>uge 0 / Placebo ved uge 1</b><br>N=30 | <b>Humira<sup>b, c</sup></b><br><b>Maksimalt 160 mg ved</b><br><b>uge 0 og uge 1</b><br>N=47 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk remission                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 13/30 (43,3 %)                                                                                       | 28/47 (59,6 %)                                                                               |
| <sup>a</sup> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2<br><sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2<br>Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6<br>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 Humira 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 22).

**Tabel 22: Virkningsresultater ved 52 uger**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Humira<sup>a</sup></b><br><b>Maksimalt 40 mg hver</b><br><b>anden uge</b><br>N=31 | <b>Humira<sup>b</sup></b><br><b>Maksimalt 40 mg hver uge</b><br>N=31 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 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> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge<br><sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge<br><sup>c</sup> Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved <i>baseline</i><br>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 23).

**Tabel 23: Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Uge 8                                                                          |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Humira <sup>a</sup><br>Maksimalt 160 mg ved<br>uge 0/placebo ved uge 1<br>N=30 | Humira <sup>b,c</sup><br>Maksimalt 160 mg ved<br>uge 0 og uge 1<br>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                                                                         |                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Humira <sup>d</sup><br>Maksimalt 40 mg hver<br>anden uge<br>N=31               | Humira <sup>e</sup><br>Maksimalt 40 mg hver<br>uge<br>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> Humira 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<br><sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2<br><sup>c</sup> Eksklusive en open-label induktionsdosis Humira 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2<br><sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge<br><sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge<br>Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6<br>Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne<br>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 Humira-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 Humira.

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*

Humiras sikkerhed og virkning 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 overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo eller 20

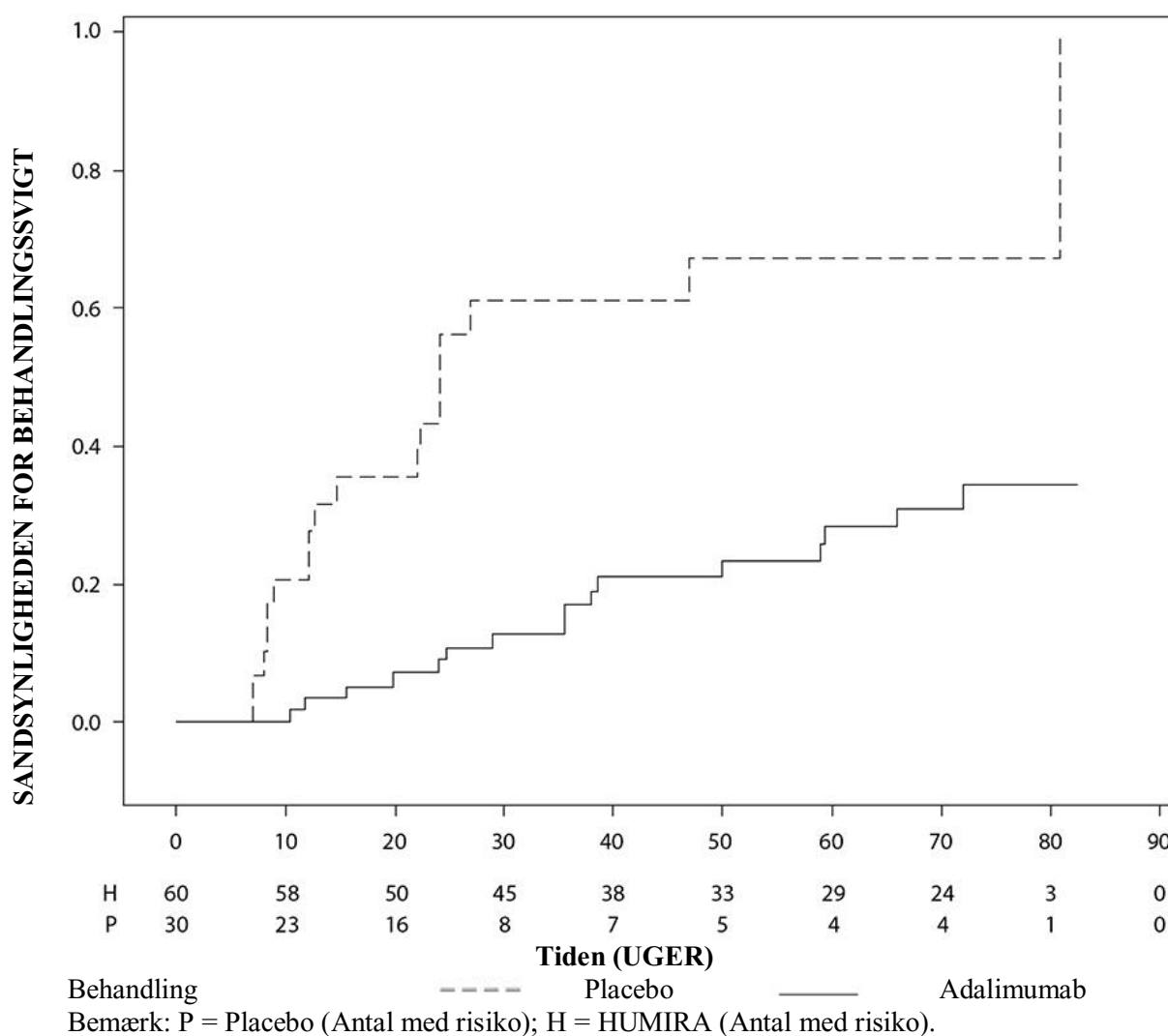
mg adalimumab (hvis < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (hvis  $\geq 30$  kg) hver anden uge i kombination med deres *baseline* dosis af methotrexat.

Det primære endepunkt var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som en forværring eller vedvarende ikke-forbedret øjeninflammation eller delvis forbedret øjeninflammation med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, uden 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 nedsætter signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 %, som vist med hazard ration sammenlignet med placebo (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og distribution

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 enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. 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 målt i serum var 31–96%.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var de gennemsnitlige dal-*steady state*-koncentrationer på henholdsvis cirka 5 µg/ml (uden kombination med methotrexat) og 8-9 µg/ml (i kombination med methotrexat). Dal-serumkoncentration af adalimumab 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 dal-koncentration af adalimumab ved *steady state* 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 Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg ved uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 7 til 8 µg/ml ved uge 2 og uge 4. Den gennemsnitlige dal-koncentration ved *steady state* var ca. 8 til 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg hver uge fra uge 12 frem til og med uge 36.

Adalimumab-eksponering hos unge HS-patienter er baseret på population-farmakokinetiske modeller og simulering af farmakokinetik hos andre pædiatriske patienter på tværs af indikationer (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg Humira 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 induktionsdosis på 80 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 40 mg Humira i uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 µg/ml i induktionsperioden. Ved en induktionsdosis på 160 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg Humira i uge 2 blev opnået dal-serum-koncentrationer af adalimumab på ca. 12 µg/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 µg/ml ved *steady state* blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik vedligeholdelsesdosis på 40 mg Humira hver anden uge.

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var åben-label 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 standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer ( $\pm$ SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml for patienter  $\geq 40$  kg (160/80 mg) og  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml for patienter  $< 40$  kg (80/40 mg).

Hos patienter, som blev på deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige dal-koncentration ( $\pm$ SD) af adalimumab  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml for standard-dosis-gruppen og  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml for lav-dosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer 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) serum-koncentration af adalimumab  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg ugentlig) og  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en startdosis på 160 mg Humira i uge 0 efterfulgt af 80 mg Humira i uge 2 dal-serumkoncentrationer af adalimumab på omkring 12 µg/ml i induktionsperioden. Der blev observeret gennemsnitlige *steady state* dal-koncentrationer på omkring 8 µg/ml hos colitis ulcerosa patienter, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg Humira 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 ± 3,28 µg/ml ved uge 52. For patienter, der fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge, var den gennemsnitlige dal-koncentration (±SD) af adalimumab i serum ved *steady state* 15,7 ± 5,60 µg/ml ved uge 52.

Hos voksne patienter med uveitis resulterede en startdosis 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*.

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 induktionsdosis hos børn < 6 år. De estimerede eksponeringer indikerer, at induktionsdosis i fravær af methotrexat kan føre til en initial stigning i systemisk eksponering.

Farmakokinetiske og farmakokinetiske/farmadynamiske populationsmodeller 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 ≥ 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 i patienter med JIA (pJIA og ERA). Den tilsyneladende plasmakoncentration af adalimumab som giver 50 % 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).

#### Elimination

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 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 i 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

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalt udviklingsstudie foretaget på 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**

Mannitol  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

En enkelt Humira fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25°C i en periode på op til 14 dage. Injektionssprøjten eller pennen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 14-dages perioden.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Humira, 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas)  
med stempelprop (brombutylgummi) og kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer):

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,8 ml steril injektionsvæske) med 1 alkoholserviet i en blisterpakning.

#### Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Humira, 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt engangspen til anvendelse for patienter indeholdende en fyldt sprøjte. Sprøjten inden i pennen er lavet af type I glas med stempelprop (brombutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt pen (0,8 ml steril injektionsvæske) med 2 alkoholservietter i en blisterpakning.
- 3 fyldte penne (0,8 ml steril injektionsvæske) med 4 alkoholservietter i en blisterpakning.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
EU/1/03/256/021  
EU/1/03/256/027

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

Dato for første tilladelse: 8 september 2003  
Dato for sidste fornyelse: 8 september 2008

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

{ MM/ÅÅÅÅ }

Yderligere information om Humira findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<https://www.ema.europa.eu>



## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF  
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG 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. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

AbbVie Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
USA

og

AbbVie Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617  
USA

og

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd  
35 Tuas South Ave 6  
Singapore 637377

og

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd  
23 Tuas South Avenue 6  
Singapore 637022

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. 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 risk/benefit-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. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,2 ml injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

**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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/03/256/022

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Humira 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 STRIPS****PAKKE TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

Kun til engangsbrug.

Til pædiatrisk anvendelse



|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER<br/>SPRØJTEETIKET</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ</b> |
|--------------------------------------------------|

Humira 20 mg injektionsvæske  
adalimumab  
s.c.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRATIONSMETODE</b> |
|---------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER</b> |
|-----------------------------------------------------------|

20 mg/0,2 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANDET</b> |
|-----------------|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,4 ml injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.  
Læs indlægssedlen for at få yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

1 alkoholserviet

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/03/256/012  
EU/1/03/256/013  
EU/1/03/256/014  
EU/1/03/256/015

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Humira 40 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS****PAKKE TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

Kun til engangsbrug.

40 mg/0,4 ml

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER<br/>SPRØJTEETIKET</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ</b> |
|--------------------------------------------------|

Humira 40 mg injektionsvæske  
adalimumab  
s.c.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRATIONSMETODE</b> |
|---------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER</b> |
|-----------------------------------------------------------|

40 mg/0,4 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANDET</b> |
|-----------------|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,4 ml pen indeholder 40 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.  
Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

**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**

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 vedrørende alternative opbevaringsbetingelser.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/03/256/016  
EU/1/03/256/017  
EU/1/03/256/018  
EU/1/03/256/019

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Humira 40 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS****PAKKE BAKKE TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
adalimumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.  
Kun til engangsbrug.  
40 mg/0,4 ml

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER<br/>PEN ETIKET</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ</b> |
|--------------------------------------------------|

Humira 40 mg injektionsvæske  
adalimumab  
s.c.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRATIONSMETODE</b> |
|---------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER</b> |
|-----------------------------------------------------------|

40 mg/0,4 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANDET</b> |
|-----------------|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholder 80 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen for at få yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning  
1 fyldt injektionssprøjte  
1 alkoholserviet

**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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/03/256/020

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Humira 80 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

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS<br/>PAKKE TEKST</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
adalimumab

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

AbbVie (som logo)

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANDET</b> |
|-----------------|

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

Kun til engangsbrug.

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER<br/>SPRØJTEETIKET</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ</b> |
|--------------------------------------------------|

Humira 80 mg injektionsvæske  
adalimumab  
s.c.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRATIONSMETODE</b> |
|---------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER</b> |
|-----------------------------------------------------------|

80 mg/0,8 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANDET</b> |
|-----------------|

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
adalimumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

En fyldt 0,8 ml pen indeholder 80 mg adalimumab.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Læs indlægssedlen for at få yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

2 alkoholservietter

3 fyldte penne

4 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 vedrørende 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Humira 80 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 STRIPS****PAKKE BAKKE TEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
adalimumab

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie (som logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

For information vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.  
Kun til engangsbrug.

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER<br/>PEN ETIKET</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ</b> |
|--------------------------------------------------|

Humira 80 mg injektionsvæske  
adalimumab  
s.c.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. ADMINISTRATIONSMETODE</b> |
|---------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UDLØBSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BATCHNUMMER</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER</b> |
|-----------------------------------------------------------|

80 mg/0,8 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANDET</b> |
|-----------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>PÅMINDELSESMÆRKATER (inkluderet i pakningen)</b> |
|-----------------------------------------------------|

Humira

Sæt de vedlagte mærkater ind i din kalender som en påmindelse om tidspunktet for næste dosis.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Humira 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab

**Læs hele 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.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før dit barn begynder at tage Humira og under din behandling med Humira. Opbevar **patientkortet** på dig eller på dit barn.
- Spørg lægen eller apotekspersonale, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Humira til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Humira
3. Sådan skal dit barn tage Humira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Injektion af Humira

### 1. Virkning og anvendelse

Humira indeholder det aktive stof adalimumab.

Humira er beregnet til behandling af de inflammatoriske sygdomme beskrevet nedenfor:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Entesopati-relateret artrit
- Plaque-psoriasis hos børn
- Crohns sygdom hos børn
- Pædiatrisk uveitis

Det aktive stof i Humira, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ) som er involveret i immun- (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF $\alpha$  reducerer Humira den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

#### Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene som sædvanligvis først ses i barndommen.

Humira bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år. Dit barn kan først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler

ikke virker godt nok, vil dit barn få Humira til behandling af hans/hendes polyartikulære juvenile idiopatiske artrit.

Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

### Entesopati-relateret artrit

Entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor senerne hæfter på knoglen.

Humira bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år. Dit barn kan først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Humira til behandling af hans/hendes entesopati-relaterede artrit.

### Plaque-psoriasis hos børn

Plaque-psoriasis er en 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 en øget produktion af hudceller.

Humira bruges til at behandle alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokalbehandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

### Crohns sygdom hos børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn og unge fra 6 år til 17 år.

Dit barn kan først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn blive tilbudt Humira for at reducere tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

### Pædiatrisk uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Humira bruges til at behandle børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, som påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Humira virker ved at reducere denne inflammation.

Dit barn kan først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn blive tilbudt Humira for at reducere tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

## **2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Humira**

### **Tag ikke Humira**

- hvis dit barn er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

- hvis dit barn har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner, (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis dit barn har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- 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 lægen eller apotekspersonalet, før dit barn tager Humira.

#### 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 Humira, 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 Humira. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner hos dit barn kan opstå lettere under behandling med Humira. 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
  - alvorlig infektion i blodet (sepsis)

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. Din læge kan bede dit barn om midlertidigt at stoppe med at tage Humira.

- Fortæl lægen, hvis dit barn har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis dit barn har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Dit barn og barnets læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens dit barn er i behandling med Humira. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis dit barn får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne

#### Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Humira, vil barnets læge undersøge barnet for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Humira 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 tage Humira.



- Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om 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.

### 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. Hos bærere af HBV, kan Humira forårsage at virus bliver aktiv igen.
  - I sjældne tilfælde, specielt hvis dit barn tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### Kirurgi eller tandbehandling

- Hvis dit barn skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at dit barn tager Humira. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.

### Demyeliserende 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 Humira. Fortæl straks din læge, hvis dit barn oplever ændringer i sit syn, svaghed i arme eller ben eller følsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

### Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Humira-behandling.
  - Tal med lægen, 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 Humira.
  - Hvis dit barn har fået Humira, mens hun var gravid, kan spædbarnet have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter den sidste Humira-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at dit barn fik Humira under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår spædbarnet bør vaccineres.

### Hjerteinsufficiens

- Hvis dit barn har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Humira skal hans/hendes hjerteinsufficiens følges nøje af barnets læge. Det er vigtigt, at fortælle din læge, hvis dit barn har haft eller har alvorlige problemer med hjertet.  
Hvis han/hun udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte barnets læge øjeblikkeligt. Lægen vil tage stilling til, om dit barn skal have Humira.

### 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. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen. Hvis dit barn får feber, som ikke vil forsvinde, let får blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du omgående henvende dig til din læge...

## Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos børn og voksne patienter, som tager Humira eller andre TNF-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 (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
  - Når dit barn tager Humira, 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 Humira. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
  - Fortæl din læge, hvis dit barn får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager Humira.
  - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis læsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til barnets læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis dit barn har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med barnets læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dit barn.

## Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Humira resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis dit barn får symptomer såsom vedvarende uforklarelig udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

## **Brug af anden medicin sammen med Humira**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør dit barn ikke tage Humira sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Humira kan anvendes sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertemedicin, herunder non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med barnets læge.

## **Graviditet og amning**

- Dit barn bør overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Humira
- 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.
- Humira bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tydeligvis nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået

Humira under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået Humira.

- Humira kan anvendes under amning.
- Hvis dit barn har fået Humira, mens hun var gravid, kan spædbarnet have en højere risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at hun fik Humira under graviditeten, før spædbarnet får nogen vaccinationer. For mere information, om vacciner se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

### Trafik-og arbejdssikkerhed

Humira kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Dit barn kan få synsforstyrrelse og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt efter at have taget Humira.

### Humira indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mg polysorbat 80 i hver 20 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis dit barn har nogen kendte allergier.

## 3. Sådan skal dit barn tage Humira

Tag altid Humira nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede Humira-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Humira i en anden styrke, hvis dit barn har behov for en anden dosis.

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit</b>                  |                                                     |               |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                         | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne 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>Entesopati-relateret artrit</b>                              |                                                     |               |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                         | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne 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 og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                          | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere       | <p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Ikke relevant |
| Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg | <p>Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.</p> | Ikke relevant |

| <b>Crohns sygdom hos børn</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                             |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                  | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                  | <b>Bemærk</b>                                                               |
| Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | 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 | <p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan lægen ordinere en startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.</p>           | Dit barns læge kan øge dosis til 20 mg hver uge.                            |

| <b>Pædiatrisk uveitis</b>                         |                                                     |                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                 |
| Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |

|                                               |                      |                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg | 40 mg hver anden uge | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |
|-----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Metode og indgivelsesvej

Humira indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Der findes detaljeret instruktion om injektion af Humira i pkt. 7 ”Injektion af Humira”.**

### Hvis dit barn har taget for meget Humira

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Humira hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at dit barn har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### Hvis du har glemt at give dit barn Humira

Hvis du glemmer at give dit barn en injektion, bør du injicere den næste dosis af Humira, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelige fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

### Hvis du holder op med at bruge Humira

Beslutningen om at stoppe med at tage Humira skal diskuteres med din læge. Dit barns symptomer kan komme igen, hvis barnet stopper med at tage Humira.

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 Humira injektion.

### Kontakt omgående lægen, hvis dit barn får følgende symptomer

- 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 dit barn får følgende symptomer

- tegn på infektion, såsom feber, følelse af sygdom, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken

- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Humira

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

**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 helvedsild)
- 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
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrerne)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrerreflukssygdom

- Sjøgrens 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
- bryst smerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- opportunistiske 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)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modernærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation)
- 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
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormale muskelsvigt

- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

**Sjælden** (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 inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen
- hepatit
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatit (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- 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 rødt-lilla hududslæt)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (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 Humira har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

**Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer



**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 lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- forhøjede bilirubinmålinger (lever blodtest)

**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 Humira efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Humira fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 14 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 indenfor 14 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 lægen eller 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**

### **Humira indeholder**

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Humira 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte til børn findes som en steril opløsning af 20 mg adalimumab opløst i 0,2 ml injektionsvæske.

Humira fyldt sprøjte er en glas sprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.

Hver pakning indeholder 2 fyldte injektionssprøjter med 2 alkoholservietter.

Humira kan leveres i et hætteglas, en fyldt sprøjte og/eller en fyldt pen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Fremstiller**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВИ ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf.: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om Humira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<https://www.ema.europa.eu>.

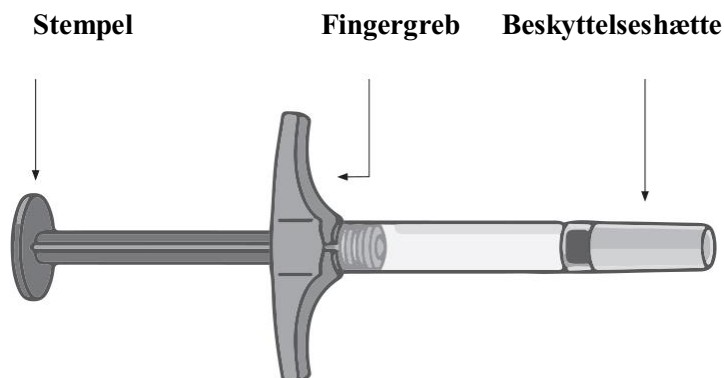
**Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller i <brailleskrift> eller <magnaprint>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.**

## **7. Injektion af Humira**

- Følgende er en vejledning i, hvordan du injicerer dit barn med en subkutan injektion med Humira ved at bruge den fyldte injektionssprøjte. Læs først vejledningen grundigt, og følg den herefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i teknik til selvinjektion.

- Forsøg ikke at injicere dit barn, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen.
- Efter grundig oplæring kan injektionen gives af dit barn eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldt injektionssprøjte til én injektion.

### Humira fyldt injektionssprøjte



**Brug ikke den fyldte injektionssprøjte og kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis**

- væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
- udløbsdatoen (EXP) er passeret
- væsken har været frosset eller ligget i direkte sollys
- den fyldte injektionssprøjte har været tabt eller knust

**Fjern først beskyttelseshætten umiddelbart før injektion. Opbevares utilgængeligt for børn.**

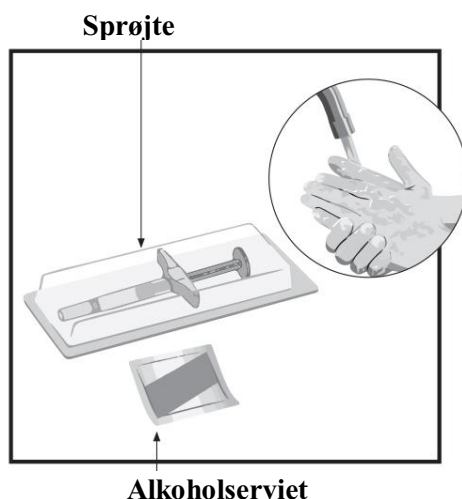
#### TRIN 1

Tag Humira ud af køleskabet.

Lad Humira ligge ved stuetemperatur i **15 til 30 minutter** inden injektion.

- **Fjern ikke** beskyttelseshætten, imens Humira opnår stuetemperatur
- **Opvarm ikke** Humira på nogen måde. F.eks. **opvarm ikke** Humira i en mikroovn eller i varmt vand

#### TRIN 2



Kontrollér udløbsdatoen (EXP). **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

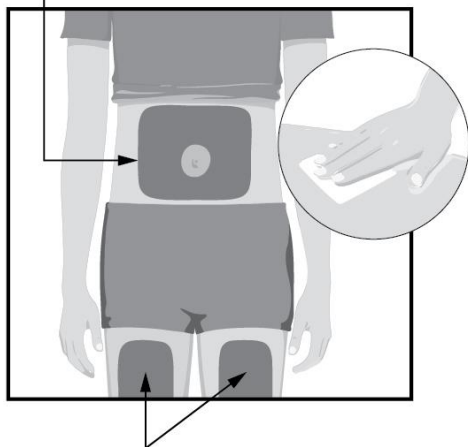
Læg følgende ting på en ren, flad overflade

- 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug og
- 1 alkoholserviet

Vask og tør hænderne.

### TRIN 3

#### Injektionssteder



Vælg et injektionssted:

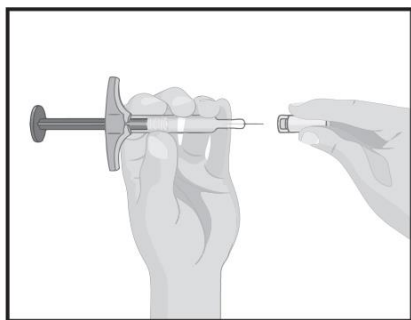
- På forsiden af dit barns lår eller
- På dit barns mave (abdomen) mindst 5 cm fra hans/hendes navle
- Mindst 3 cm fra barnets senest anvendte injektionssted

Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet.

- **Injicer ikke** gennem tøjet
- **Injicer ikke** i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret eller har mærker eller områder med plaque-psoriasis

#### Injektionssteder

### TRIN 4



Hold den fyldte injektionssprøjte i en hånd.

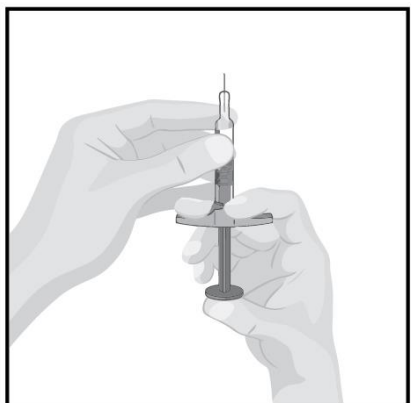
Kontrollér væsken i den fyldte injektionssprøjte.

- Kontrollér at væsken er klar og farveløs
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt eller knust

Træk forsigtigt beskyttelseshætten lige af med den anden hånd. Kassér hætten. Sæt ikke hætten på igen

- **Berør ikke** kanylen med fingrene, og lad ikke kanylen røre nogen flade

### TRIN 5



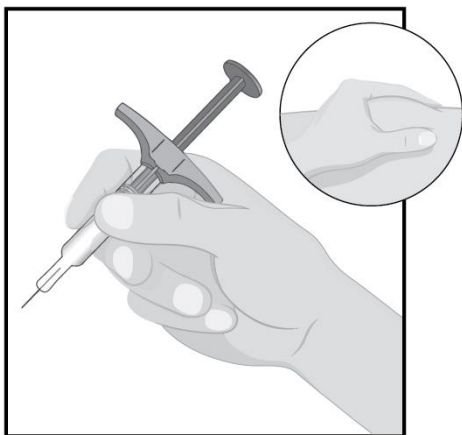
Hold den fyldte injektionssprøjte med kanylen pegende opad.

- Hold den fyldte injektionssprøjte med en hånd, så du kan se luften i den fyldte injektionssprøjte.

Pres langsomt stemplet ind for at presse luften ud af kanylen.

- Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen

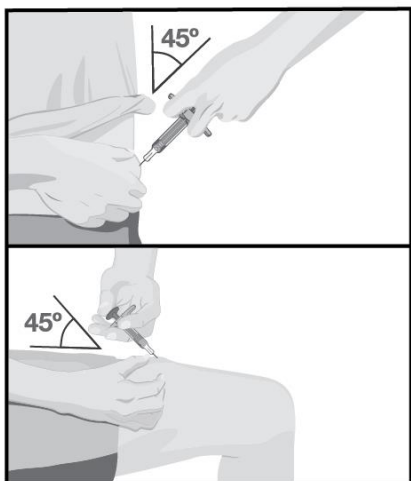
### TRIN 6



Hold den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem tommel- og pegefingrene, som du holder en blyant.

Klem om barnets hud på injektionsstedet med den anden hånd for at hæve området og hold fast

### TRIN 7

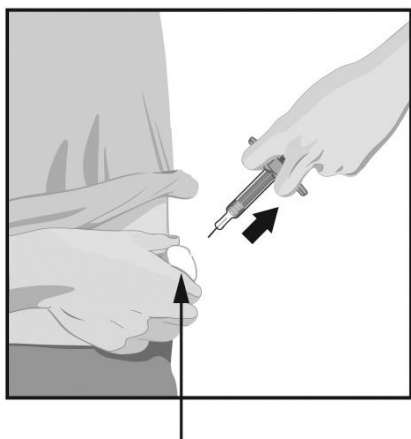


Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden i en vinkel på 45°.

- Slip med hånden, der klemmer om barnets hud, når kanylen er inde

Pres langsomt stemplet helt ned for at injicere opløsningen og tømme sprøjten.

### Trin 8



Når injektionen er færdig, trækkes kanylen ud af huden og holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind.

Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført..

- Gnid ikke **på injektionsstedet**
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt

Vatkugle

## TRIN 9

Den brugte injektionssprøjte kasseres i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek. **Sæt** aldrig hættten på kanylen igen.

- **Genbrug ikke og** smid ikke den fyldte injektionssprøjte ud med husholdningsaffald
- **Opbevar altid** den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder utilgængeligt for børn

Beskyttelseshætten, alkoholservietten, vatkugle eller gazeserviet, blisterpakning og pakning kan smides ud med husholdningsaffald.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab

**Læs hele 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.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Humira. Opbevar **patientkortet** på dig.
- Spørg lægen eller apotekspersonale, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Humira til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira
3. Sådan skal du tage Humira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Injektion af Humira

#### **1. Virkning og anvendelse**

Humira indeholder det aktive stof adalimumab.

Humira bruges til at behandle

- Reumatoid artrit
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Entesopati-relateret artrit
- Ankyloserende spondylitis
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis
- Psoriasisartrit
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Det aktive stof i Humira, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF $\alpha$  reducerer Humira den inflammatoriske proces i disse sygdomme.



## **Reumatoid artrit**

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få Humira.

Humira kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Humira kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit.

Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

## **Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit**

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Humira bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få Humira.

Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

## **Entesopati-relateret artrit**

Entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor senerne hæfter på knoglen.

Humira bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få Humira.

## **Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis**

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i rygsøjlen.

Humira bruges til at behandle alvorlig ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

## **Psoriasisartrit**

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Humira bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Humira kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af sygdommen og kan hjælpe dem til at bevæge sig mere frit. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

## **Plaque-psoriasis hos voksne og børn**

Plaque-psoriasis er en 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 løfte fra neglelejet, hvilket kan være meget smertefuldt.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne og
- alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

## **Hidrosadenitis suppurativa**

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, 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 inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 til 17 år.

Humira kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan blive tilbudt anden medicin først. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Humira.

## **Crohns sygdom**

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn i alderen 6-17 år.

Du vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Humira.

## **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i tyktarmen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Humira.

## **Ikke-infektøs uveitis**

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Humira bruges til at behandle

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet
- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs sygdom, som påvirker forreste del af øjet

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Humira virker ved at reducere denne inflammation.

Du vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Humira.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira**

### **Tag ikke Humira**

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- Hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner (se ” Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis du lider af moderat eller alvorlig 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 tager Humira.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Humira, 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 Humira. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Humira. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er svækket. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer
  - tuberkulose
  - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
  - alvorlig infektion i blodet (sepsis)

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 bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Humira.

- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose) er meget almindelige.

- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Humira.  
Du  
og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Humira. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Tuberkulose

- 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. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Humira.
  - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Humira, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Humira 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**.
  - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du 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.

### Hepatitis B

- 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. Hos bærere af HBV, kan Humira forårsage at virus bliver aktiv igen.
  - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### Kirurgi og tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager Humira. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.

### Demyeliserende 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 Humira. Fortæl straks din læge, hvis du oplever ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

### Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Humira-behandling.
  - 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 Humira.

- Hvis du har fået Humira, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste Humira-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Humira under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

### Hjerteinsufficiens

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Humira, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Humira.

### Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, let får blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du omgående henvende dig til din læge.

### Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Humira eller andre TNF-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 (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
  - Når du tager Humira, 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 Humira. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
  - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager Humira.
  - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis læsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

### Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Humira resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed

### **Børn og unge**

- Vaccinationer: hvis det er muligt, skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med Humira startes.

## **Brug af anden medicin sammen med Humira**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Humira sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Humira kan anvendes sammen med

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertemedicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

## **Graviditet og amning**

- Du bør overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Humira.
- 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.
- Humira bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tydeligvis nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Humira under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået Humira.
- Humira kan anvendes under amning
- Hvis du har fået Humira, 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 Humira under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

## **Trafik-og arbejdssikkerhed**

Humira kan i lettere grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Du kan få synsforstyrrelser og en fornemmelse af at rummet drejer rundt efter at have taget Humira.

## **Humira indeholder polysorbat**

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 40 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## **3. Sådan skal du tage Humira**

Tag altid Humira nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede Humira-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Humira i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

| <b>Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis</b> |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                                                                                                                 | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Voksne                                                                                                                                                  | 40 mg hver anden uge                                | <p>Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes med methotrexat under behandling med Humira. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Humira anvendes alene</p> <p>Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Humira-behandling, kan lægen vælge at ordinere Humira 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.</p> |

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit</b>                 |                                                     |               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                        | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne 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>Entesopati-relateret artrit</b>                             |                                                     |               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                        | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne 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 og mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                | Ikke relevant |

| <b>Plaque-psoriasis</b>                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                               | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                               | <b>Bemærk</b>                                                                                             |
| Voksne                                                                | Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. | Hvis du har utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge |
| 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.<br><br>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 og mindre end 30 kg | Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere.<br><br>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.             | Ikke relevant                                                                                             |

| <b>Hidrosadenitis suppurativa</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                               |
| Voksne                                            | Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (to 40 mg injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes 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 fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere | Startdosis er 80 mg (to injektioner med 40 mg på samme dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.                                                                                                                                                                                      | Hvis du har utilstrækkeligt respons på Humira 40 mg hver anden uge, 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. |

| <b>Crohns sygdom</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                   | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Bemærk</b>                                                         |
| Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (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 (to 40 mg injektioner på én dag).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din 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  | <p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.</p>                                                                                                                                        | Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge                             |



| <b>Colitis ulcerosa</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                          |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Bemærk</b>                                                                            |
| Voksne                                            | <p>Startdosis på 160 mg (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 (to 40 mg injektioner på én dag).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.                    |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg | <p>Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>                                                                                  | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.</p> | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |

| <b>Ikke-infektøs uveitis</b>                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                          | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                               | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                     |
| Voksne                                           | Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. | Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Humira.<br>Humira kan også anvendes alene.                                       |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                                                                                              | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindst 30 kg     | 40 mg hver anden uge                                                                                                              | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |

## **Metode og indgivelsesvej**

Humira indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Der findes detaljeret instruktion om injektion af Humira i pkt. 7 ”Injektion af Humira”.**

### **Hvis du har taget for meget Humira**

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Humira hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at tage Humira**

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Humira, 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 tage Humira**

Beslutningen om at stoppe med at bruge Humira skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Humira.

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 Humira injektion.

### **Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer**

- 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 aktivitet eller når du ligger ned, eller hævede fødder

### **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer**

- tegn på infektion, såsom feber, følelse af sygdom, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Humira:

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

**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 helvedsild)
- 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
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrerne)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (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 (hævelse)
- 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 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)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modernærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation)
- 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
- fedtholdig lever;
- nattesved
- ar
- unormale muskelssvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

**Sjælden** (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 inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen
- hepatit
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatit (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- 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 forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (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 Humira har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver.

Disse inkluderer:

**Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

**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 lactatdehydrogenase

- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

**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 Humira efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

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

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Humira fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 14 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 indenfor 14 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 lægen eller 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

### Humira indeholder

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab i 0,4 ml injektionsvæske.

Humira fyldt sprøjte er en glas sprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.

Hver pakning indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldte injektionssprøjter til patientbrug med henholdsvis 1, 2, 4 eller 6 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig vis markedsført.

Humira kan være tilgængeligt i et hætteglas, en fyldt sprøjte og en fyldt pen.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**Fremstiller:**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf.: +45 72 30-20-28

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/YYYY}**

Du kan finde yderligere oplysninger om Humira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

<https://www.ema.europa.eu>.

**Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller i <brailleskrift> eller <magnaprint>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.**

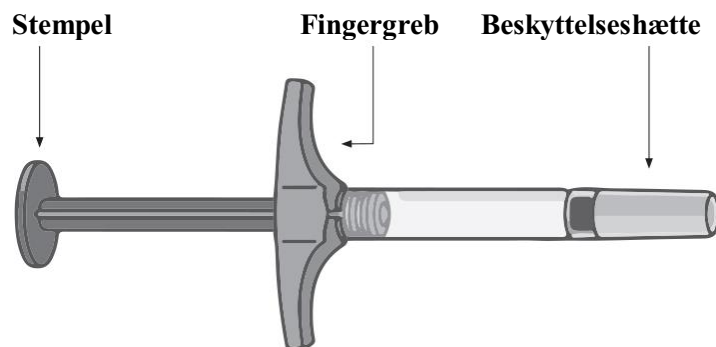
## **7. Injektion af Humira**

- Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Humira subkutant med den fyldte injektionssprøjte. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.
- Din læge eller dennes assistent, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i selvinjektion.
- Forsøg ikke at injicere dig selv, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen.
- Efter grundig oplæring kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

Brug kun hver fyldt injektionssprøjte til én injektion.



## Humira fyldt injektionssprøjte



**Brug ikke den fyldte injektionssprøjte og kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis**

- væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
- udløbsdatoen (EXP) er passeret
- væsken har været frosset eller ligget i direkte sollys
- den fyldte injektionssprøjte har været tabt eller knust

**Fjern først beskyttelseshætten umiddelbart før injektion. Opbevares utilgængeligt for børn.**

### TRIN 1

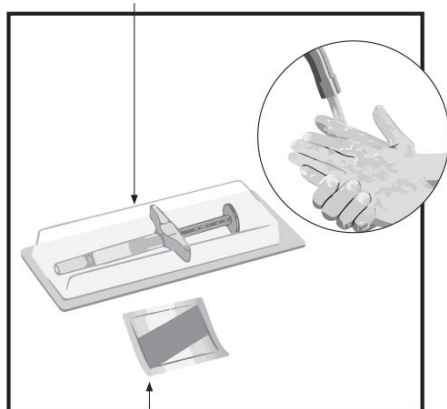
Tag Humira ud af køleskabet.

Lad Humira ligge ved stuetemperatur i **15 til 30 minutter** inden injektion.

- **Fjern ikke** beskyttelseshætten, imens Humira opnår stuetemperatur
- **Opvarm ikke** Humira på nogen måde. F.eks. **opvarm ikke** Humira i en mikroovn eller i varmt vand

## TRIN 2

### Sprøjte



### Alkoholserviet

Kontrollér udløbsdatoen (EXP). **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

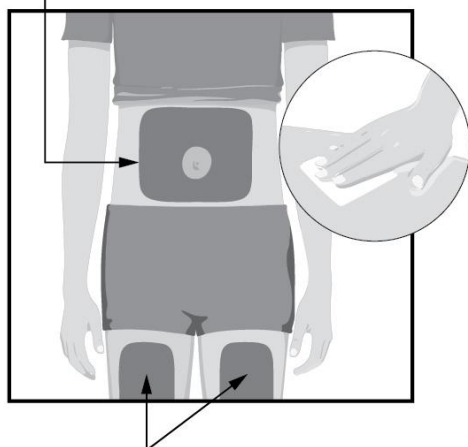
Læg følgende ting på en ren, flad overflade

- 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug og
- 1 alkoholserviet

Vask og tør hænderne.

## TRIN 3

### Injektionssteder



### Injektionssteder

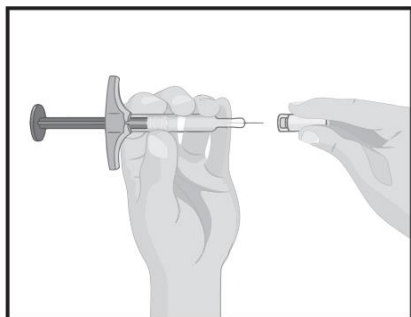
Vælg et injektionssted:

- På forsiden af dit lår eller
- På din mave (abdomen) mindst 5 cm fra din navle
- Mindst 3 cm fra dit senest anvendte injektionssted

Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet.

- **Injicer ikke** gennem tøjet
- **Injicer ikke** i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret eller har mærker eller områder med plaque-psoriasis

#### TRIN 4



Hold den fyldte injektionssprøjte i en hånd.

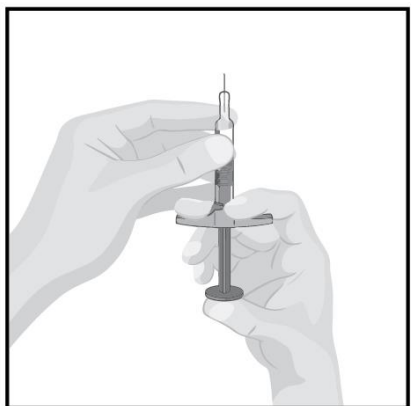
Kontrollér væsken i den fyldte injektionssprøjte.

- Kontrollér at væsken er klar og farveløs
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt eller knust

Træk forsigtigt beskyttelseshætten lige af med den anden hånd. Kassér hætten. Sæt ikke hætten på igen

- **Berør ikke** kanylen med fingrene, og lad ikke kanylen røre nogen flade

#### TRIN 5



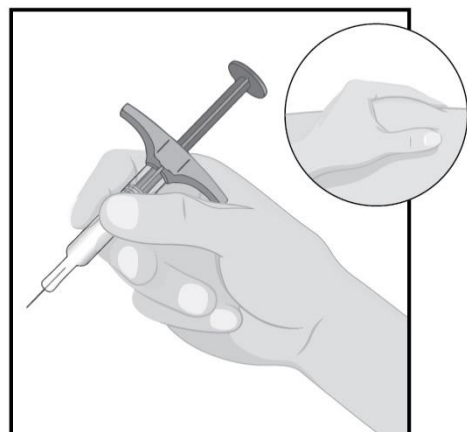
Hold den fyldte injektionssprøjte med kanylen pegende opad.

- Hold den fyldte injektionssprøjte med en hånd, så du kan se luften i den fyldte injektionssprøjte.

Pres langsomt stemplet ind for at presse luften ud af kanylen.

- Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen

#### TRIN 6

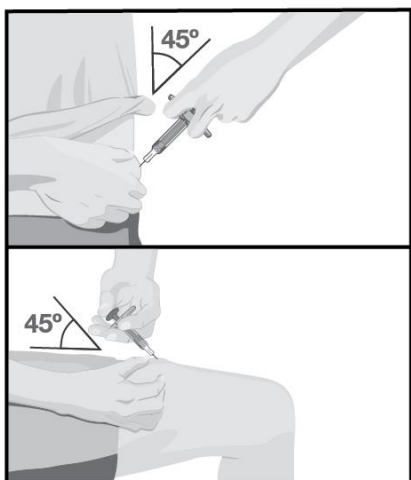


Hold den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem tommel- og pegefingrene, som du holder en blyant.

Klem om huden på injektionsstedet med den anden hånd for at hæve området og hold fast.

### TRIN 7

Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden i en vinkel på 45°.

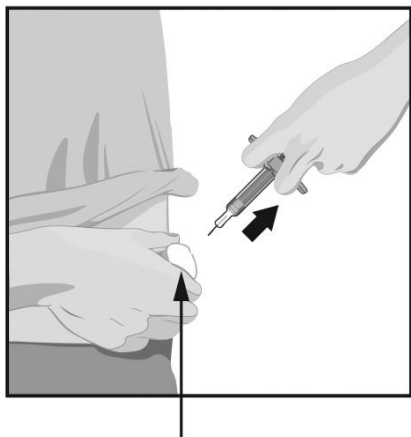


- Slip med hånden, der klemmer om huden, når kanylen er inde

Pres langsomt stemplet helt ned for at injicere opløsningen og tømme sprøjten.

### TRIN 8

Når injektionen er færdig, trækkes kanylen ud af huden og holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind.



Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført.

- Gnid ikke **på injektionsstedet**
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt

Vatkugle

### TRIN 9

Den brugte injektionssprøjte kasseres i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek. **Sæt** aldrig hættten på kanylen igen.

- **Genbrug ikke og** smid ikke den fyldte injektionssprøjte ud med husholdningsaffald
- **Opbevar altid** den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder utilgængeligt for børn

Beskyttelseshætten, alkoholservietten, vatkugle eller gazeserviet, blisterpakning og pakning kan smides ud med husholdningsaffald.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen adalimumab

**Læs hele 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.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før du begynder at tage Humira og under din behandling med Humira. Opbevar **patientkortet** på dig.
- Spørg lægen eller apotekspersonale, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Humira til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira
3. Sådan skal du tage Humira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Injektion af Humira

#### **1. Virkning og anvendelse**

Humira indeholder det aktive stof adalimumab.

Humira bruges til at behandle

- Reumatoid artrit
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Entesopati-relateret artrit
- Ankyloserende spondylitis
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis
- Psoriasisartrit
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Det aktive stof i Humira, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF $\alpha$  reducerer Humira den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

#### **Reumatoid artrit**

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få Humira.

Humira kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Humira kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit. Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

### **Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit**

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Humira bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få Humira.

Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

### **Entesopati-relateret artrit**

Entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor senerne hæfter på knoglen.

Humira bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få Humira.

### **Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis**

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i rygsøjlen.

Humira bruges til at behandle alvorlig ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

### **Psoriasisartrit**

Psoriasisartrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, der som regel er forbundet med psoriasis.

Humira bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Humira kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene forårsaget af sygdommen og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

### **Plaque-psoriasis**

Plaque-psoriasis er en 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 løfte fra neglelejet, hvilket kan være meget smertefuldt.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne og
- alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokalbehandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

### **Hidrosadenitis suppurativa**

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, 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 inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 til 17 år.

Humira kan nedsætte antallet af knuder og bylder, som skyldes sygdommen og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

### **Crohns sygdom**

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn og unge fra 6 år til 17 år.

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Humira.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Humira.

### **Ikke-infektøs uveitis**

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Humira bruges til at behandle

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs sygdom, som påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Humira virker ved at reducere denne inflammation. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira**

### **Tag ikke Humira**

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner, (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfornemmelse, tandproblemer.
- hvis du lider af moderat eller alvorlig 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 tager Humira.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Humira, 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 Humira. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Humira. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
  - alvorlig infektion i blodet (sepsis)

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfornemmelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Humira.

- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmosis, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Humira. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Humira. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfornemmelse eller problemer med tænderne



## Tuberkulose

- 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. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Humira.
  - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Humira, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Humira 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**.
  - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du 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.

## Hepatitis B

- 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. Hos bærere af HBV, kan Humira forårsage at virus bliver aktiv igen.
  - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

## Kirurgi og tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager Humira. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.

## Demyeliserende 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 Humira. Fortæl straks din læge, hvis du oplever ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

## Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Humira-behandling.
  - 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 Humira.
  - Hvis du har fået Humira, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste Humira-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Humira under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

## Hjerteinsufficiens

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Humira skal din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt, at fortælle din læge, hvis du har haft eller har alvorlige problemer med hjertet.  
Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Humira.

## Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.  
Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, let får blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du omgående henvende dig til din læge.

## Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Humira eller andre TNF-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 (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
  - Når du tager Humira, 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 Humira. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
  - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager Humira.
  - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis læsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

## Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Humira resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

## **Børn og unge**

- Vaccinationer: hvis det er muligt skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med Humira startes.

## **Brug af anden medicin sammen med Humira**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Humira sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Humira kan anvendes sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertemedicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

### **Graviditet og amning**

- Du bør overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Humira.
- 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.
- Humira bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tydeligvis nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Humira under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået Humira.
- Humira kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Humira, 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 Humira under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

### **Trafik-og arbejdssikkerhed**

Humira kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelse og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt efter at have taget Humira.

### **Humira indeholder polysorbat**

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 80 i hver 40 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## **3. Sådan skal du tage Humira**

Tag altid Humira nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge kan have udskrevet Humira i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Den anbefalede Humira-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen.

| <b>Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis</b> |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                                                                                                                 | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Voksne                                                                                                                                                  | 40 mg hver anden uge                                | <p>Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes med methotrexat under behandling med Humira. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Humira anvendes alene</p> <p>Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Humira-behandling, kan lægen vælge at ordinere Humira 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.</p> |

| <b>Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit</b>                 |                                                     |               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                        | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne 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>Entesopati-relateret artrit</b>                             |                                                     |               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                        | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b> |
| Børn, unge og voksne 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 og mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                | Ikke relevant |

| <b>Plaque-psoriasis</b>                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                               | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                               | <b>Bemærk</b>                                                                                             |
| Voksne                                                                | Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. | Hvis du har utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge |
| 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.<br><br>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 og mindre end 30 kg | Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere.<br><br>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.             | Ikke relevant                                                                                             |

| <b>Hidrosadenitis suppurativa</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                               |
| Voksne                                            | Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (to 40 mg injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes 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 fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere | Startdosis af Humira er 80 mg (to injektioner med 40 mg på samme dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.                                                                                                                                                                            | Hvis du har utilstrækkeligt respons på Humira 40 mg hver anden uge, 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. |

| <b>Crohns sygdom</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                   | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Bemærk</b>                                                         |
| Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (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 (to 40 mg injektioner på én dag).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din 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  | <p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.</p>                                                                                                                                        | Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge                             |

| <b>Colitis ulcerosa</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                          |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Bemærk</b>                                                                            |
| Voksne                                            | <p>Startdosis på 160 mg (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 (to 40 mg injektioner på én dag).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge                     |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg | <p>Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>                                                                                  | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du fyldt 18 år.    |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.</p> | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |

| <b>Ikke-infektøs uveitis</b>                     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                          | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                               | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                    |
| Voksne                                           | Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. | Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Humira.<br>Humira kan også anvendes alene.                                      |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                                                                                              | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindst 30 kg     | 40 mg hver anden uge                                                                                                              | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |

## **Metode og indgivelsesvej**

Humira indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Der findes detaljeret instruktion om injektion af Humira i pkt. 7 ”Injektion af Humira”.**

### **Hvis du har taget for meget Humira**

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Humira hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at tage Humira**

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Humira, 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 tage Humira**

Beslutningen om at stoppe med at tage Humira skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Humira.

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 Humira injektion.

### **Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer**

- 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 får følgende symptomer**

- tegn på infektion, såsom feber, følelse af sygdom, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Humira

**Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

**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 helvedsild)
- 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
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrerne)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (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 (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske 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)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation)
- 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
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormale muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

**Sjælden** (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 inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen
- hepatit
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatit (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- 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 forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (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 Humira har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

**Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

**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 lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

**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 Humira efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 – 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 Humira fyldt pen opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i en periode på højst 14 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og opbevaret ved stuetemperatur, **skal pennen bruges indenfor 14 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 lægen eller 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**

### **Humira indeholder**

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Humira 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen findes som en steril opløsning af 40 mg adalimumab opløst i 0,4 ml injektionsvæske.

Humira fyldt pen er en grå- og blommefarvet engangspen, som indeholder en glassprøjte med Humira. Der er to hætter - den ene er grå og mærket '1', og den anden er blommefarvet og mærket '2'. Der er et vindue på hver side af pennen, gennem hvilket du kan se Humira-injektionsvæsken inden i sprøjten.

Humira fyldt pen findes i pakninger indeholdende 1, 2, 4 og 6 fyldte penne. Pakningen med 1 fyldt pen indeholder 2 alkoholservietter (1 overskydende). For pakningerne med 2, 4 og 6 fyldte penne, indeholder hver fyldt pen 1 alkohol-serviet. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført alle steder.

Humira kan være tilgængeligt i et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og en fyldt pen.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland  
**Fremstiller**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf.: +45 72 30-20-28

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

#### **Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

#### **Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

#### **Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om Humira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

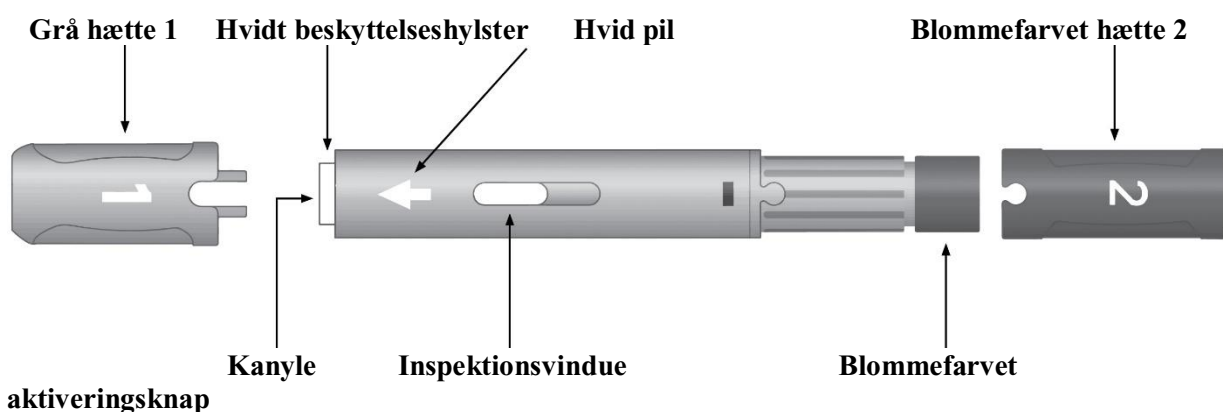
<https://www.ema.europa.eu>.

**Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller i <brailleskrift> eller <magnaprint>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.**

## **7. Injektion af Humira**

- Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Humira subkutan. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.
- Din læge eller dennes assistent, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i selvinjektion.
- Forsøg ikke at injicere dig selv, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen.
- Efter grundig oplæring kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldt pen til én injektion.

## Humira fyldt pen



**Brug ikke den fyldte pen og kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis**

- væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
- udløbsdatoen (EXP) er passeret
- væsken har været frosset eller ligget i direkte sollys
- den fyldte pen har været tabt eller knust

**Fjern først den grå hætte og den blommefarvede hætte umiddelbart før injektion. Opbevares utilgængeligt for børn**

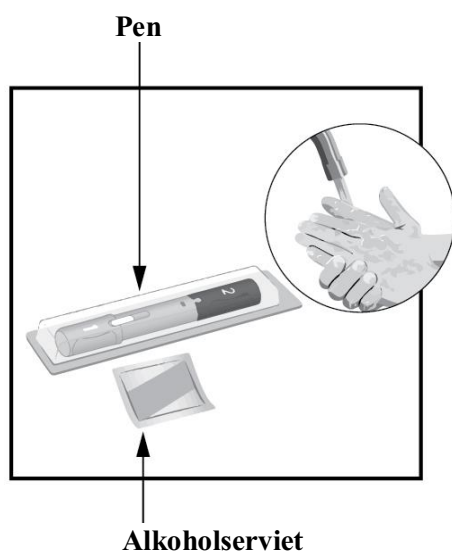
### TRIN 1

Tag Humira ud af køleskabet.

Lad Humira ligge ved stuetemperatur i **15 til 30 minutter** inden injektion.

- **Fjern ikke** den grå eller blommefarvede hætte, imens Humira opnår stuetemperatur
- **Opvarm ikke** Humira på nogen måde. F.eks. **opvarm ikke** Humira i en mikroovn eller i varmt vand

### TRIN 2



Kontrollér udløbsdatoen (EXP). **Brug ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

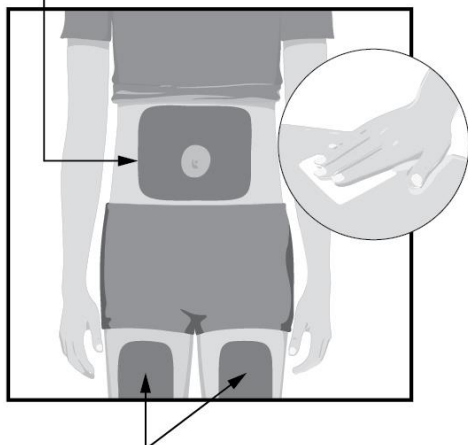
Læg følgende ting på en ren, flad overflade

- 1 fyldt pen til engangsbrug og
- 1 alkoholserviet

Vask og tør hænderne.

### TRIN 3

#### Injektionssteder



#### Injektionssteder

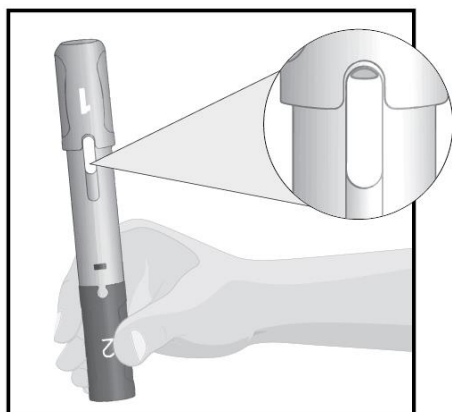
Vælg et injektionssted:

- På forsiden af dine lår eller
- På maven (abdomen) mindst 5 cm fra navlen
- Mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted

Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet.

- **Injicer ikke** gennem tøjet
- **Injicer ikke** i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret eller har mærker eller områder med plaque-psoriasis

### TRIN 4



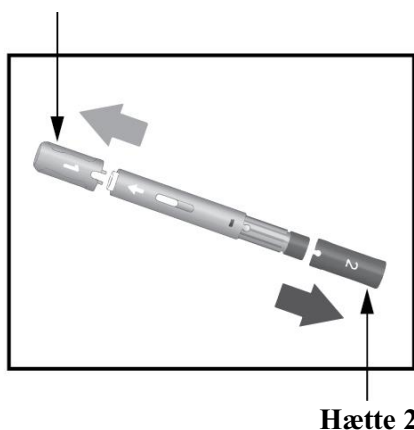
Hold den fyldte pen med den grå hætte 1 pegende opad.

Kontrollér gennem inspektionsvinduet.

- Det er normalt at kunne se 1 eller flere bobler i vinduet
- Kontrollér at væsken er klar og farveløs
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den har været tabt eller knust

### TRIN 5

#### Hætte 1



Træk den grå hætte 1 lige af. Kassér hæppen. Sæt ikke hæppen på igen.

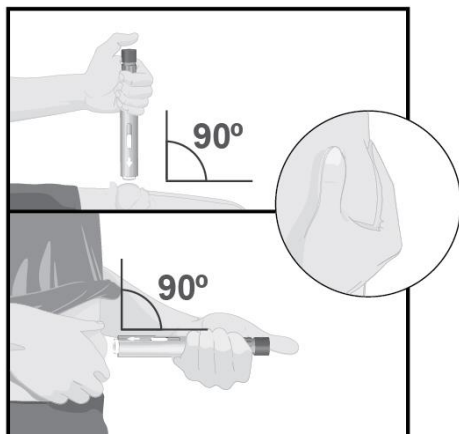
- Kontroller at kanylens lille sorte beskyttelseshætte er fjernet sammen med hæppen
- Det er normalt at se nogle få dråber væske komme ud af kanylen

Træk den blommefarvede sikkerhedshætte 2 lige af. Kassér hæppen. Sæt ikke hæppen på igen.

Den fyldte pen er nu klar til brug.

Anbring den fyldte pen, så den hvide pil peger direkte mod injektionsstedet.

### TRIN 6



Klem om huden på injektionsstedet med din anden hånd for at hæve området og hold fast, indtil injektionen er gennemført.

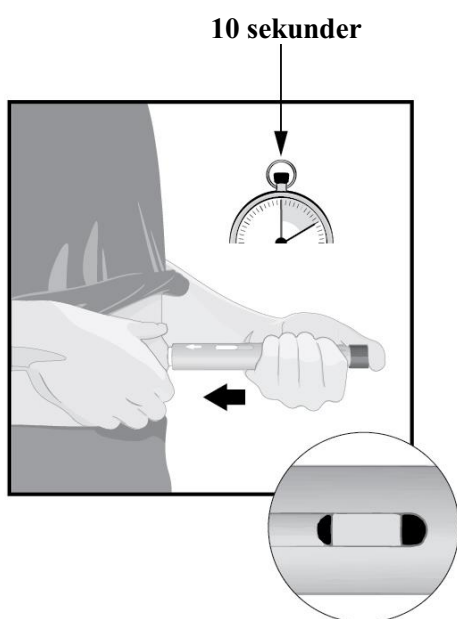
Hold den hvide pil mod injektionsstedet (lår eller mave).

Anbring det hvide beskyttelseshylster i en ret vinkel (**90° grader**) mod injektionsstedet.

Hold den fyldt pen så du kan se inspektionsvinduet.

**Tryk ikke** på den blommefarvede aktiveringsknap, før du er klar til at injicere.

### TRIN 7



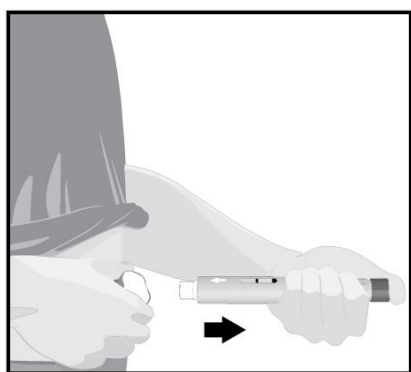
**Tryk den fyldte pen fast ned** mod injektionsstedet, inden injektionen startes. Bliv ved med at **trykke nedad** for at forhindre den fyldte pen i at bevæge sig væk fra huden under injektionen.

**Tryk** på den blommefarvede aktiveringsknap og tæl langsomt i **10 sekunder**.

- Der lyder et højt **“klik”**, når injektionen starter
- **Hold et fast tryk** på den fyldte pen ned mod injektionsstedet, indtil injektionen er gennemført.

Injektionen er gennemført, når den gule indikator ikke bevæger sig mere.

### TRIN 8



Når injektionen er færdig, løftes pennen langsomt ud fra huden. Det hvide beskyttelseshylster dækker kanylens spids.

- En lille smule væske på injektionsstedet er normalt

Kontakt din læge, sygeplejerske eller apoteket, hvis der er mere end nogle få dråber væske på injektionsstedet.

Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført.

- **Gnid ikke** på injektionsstedet
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt

### TRIN 9

Den brugte pen kasseres i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

- **Genbrug ikke og smid ikke** den fyldte pen ud med husholdningsaffald
- **Opbevar altid** den fyldte pen i en den særlige beholder og utilgængeligt for børn

Hætterne, alkoholservietterne, vatkugle eller gazeserviet, blisterpakning og pakning kan smides ud med husholdningsaffald



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab

**Læs hele 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.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før du begynder at tage Humira og under din behandling med Humira. Opbevar **patientkortet** på dig.
- Spørg lægen eller apotekspersonale, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Humira til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira
3. Sådan skal du tage Humira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Injektion af Humira

#### **1. Virkning og anvendelse**

Humira indeholder det aktive stof adalimumab.

Humira bruges til at behandle

- Reumatoid artrit
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Det aktive stof i Humira, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF $\alpha$  reducerer Humira den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

#### **Reumatoid artrit**

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få Humira.

Humira kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Humira kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit. Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

### **Plaque-psoriasis**

Plaque-psoriasis er en 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 løfte fra neglelejet, hvilket kan være meget smertefuldt.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne.

### **Hidrosadenitis suppurativa**

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, 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 inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 til 17 år.

Humira kan nedsætte antallet af knuder og bylder, som skyldes sygdommen og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

### **Crohns sygdom**

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn og unge fra 6 til 17 år.

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Humira til at behandle din Crohns sygdom.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Humira.

### **Ikke-infektøs uveitis**

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Humira bruges til at behandle

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs sygdom, som påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen fører til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Humira virker ved at reducere denne inflammation. Du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Humira.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira**

### **Tag ikke Humira**

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner, (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- hvis du lider af moderat eller alvorlig 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 tager Humira.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Humira, 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 Humira. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Humira. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
  - alvorlig infektion i blodet (sepsis)

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 bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Humira.

- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.

- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Humira. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Humira. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Tuberkulose

- 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. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Humira.
  - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Humira, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Humira 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.
  - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du 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.

### Hepatitis B

- 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. Hos bærere af HBV, kan Humira forårsage at virus bliver aktiv igen.
  - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### Kirurgi og tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager Humira. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.

### Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissimineret sklerose) vil din læge afgøre omdu skal have eller fortsætte med at få Humira. Fortæl straks din læge, hvis du oplever ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

### Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Humira-behandling.
  - 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 Humira.

- Hvis du har fået Humira, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste Humira-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Humira under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

### Hjerteinsufficiens

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Humira skal din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du har haft eller har alvorlige problemer med hjertet.  
Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Humira

### Feber, blå mærker, bløder eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, let får blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du omgående henvende dig til din læge.

### Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Humira eller andre TNF-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 (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
  - Når du tager Humira, 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 Humira. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
  - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager Humira.
  - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis læsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

### Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Humira resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed

### **Børn og unge**

Vaccinationer: hvis det er muligt skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med Humira startes.

## Brug af anden medicin sammen med Humira

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Humira sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Humira kan anvendes sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertemedicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

## Graviditet og amning

- Du bør overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Humira.
- 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.
- Humira bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tydeligvis nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Humira under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået Humira.
- Humira kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Humira, 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 Humira under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

## Trafik-og arbejdssikkerhed

Humira kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelse og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt efter, at Humira er taget.

## Humira indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 80 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## 3. Sådan skal du tage Humira

Tag altid Humira nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede Humira-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Humira i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

| <b>Reumatoid artrit</b> |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b> | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Voksne                  | 40 mg hver anden uge                                | <p>Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes med methotrexat under behandling med Humira. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Humira anvendes alene</p> <p>Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Humira-behandling, kan lægen vælge at ordinere Humira 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.</p> |

| <b>Plaque-psoriasis</b> |                                                                                                                       |                                                                                                            |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b> | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                   | <b>Bemærk</b>                                                                                              |
| Voksne                  | Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. | Hvis du har utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. |

| <b>Hidrosadenitis suppurativa</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                                             |
| Voksne                                            | Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (én 80 mg injektion). Efter yderligere 2 uger fortsættes 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 fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere | Den anbefalede startdosis af Humira er 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.                                                                                                                                                             | <p>Hvis du har utilstrækkeligt respons på Humira 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.</p> <p>Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.</p> |

| <b>Crohns sygdom</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                   | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Bemærk</b>                                                         |
| Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din 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  | <p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.</p>                                                                                                                          | Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge                             |

| <b>Colitis ulcerosa</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                          |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Bemærk</b>                                                                            |
| Voksne                                            | <p>Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.                    |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg | <p>Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>                                                                    | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage),</p>                                                                                                                       | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |



|  |                                                                                                                       |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | efterfulgt af 80 mg (én 80 mg injektion) 2 uger senere.<br><br>Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge. |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| <b>Ikke-infektøs uveitis</b>                     |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                          | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                   | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                    |
| Voksne                                           | Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. | Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Humira.<br>Humira kan også anvendes alene.                                      |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                                                                                  | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindst 30 kg     | 40 mg hver anden uge                                                                                                  | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |

### **Metode og indgivelsesvej**

Humira indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Der findes detaljeret instruktion om injektion af Humira i pkt. 7 ”Injektion af Humira”.**

### **Hvis du har taget for meget Humira**

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Humira hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at tage Humira**

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Humira, 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 tage Humira**

Beslutningen om at stoppe med at tage Humira skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Humira..

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 Humira injektion.

##### **Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer**

- 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 får følgende symptomer**

- tegn på infektion, såsom feber, følelse af sygdom, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Humira:

##### **Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

##### **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 helvedsild)
- 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
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrerne)
- hoste
- astma;
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrerreflukssygdom
- Sjøgrens 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
- muskelspaser
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske 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)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)

- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation)
- 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
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormale muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

**Sjælden** (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 inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen
- hepatit
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatit (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner
- betændelselignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødt-lilla hududslæt)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (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 Humira har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

**Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

**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 lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

**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 Humira efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Humira fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 14 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 indenfor 14 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 lægen eller 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**

### **Humira indeholder**

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en steril opløsning med 80 mg adalimumab i 0,8 ml injektionsvæske.

Humira fyldt sprøjte er en glas sprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.

Humira fyldt injektionssprøjte findes i en pakning indeholdende 1 fyldt injektionssprøjte til patientbrug med 1 alkoholserviet.

Humira kan også leveres også i et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og en fyldt pen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### **Fremstiller**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

#### **Magyarország**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf.: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

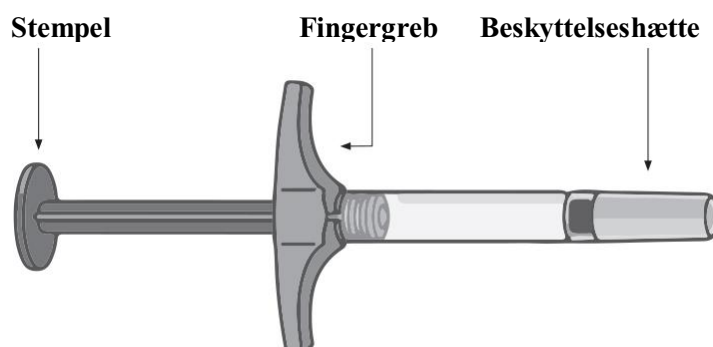
Du kan finde yderligere oplysninger om Humira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<https://www.ema.europa.eu>.

Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller i <brailleskrift> eller <magnaprint>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

## 7. Injektion af Humira

- Følgende er en vejledning i, hvordan du injicerer dig selv en subkutan injektion med Humira ved at bruge den fyldte injektionssprøjte. Læs først vejledningen grundigt, og følg den herefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i teknik til selvinjektion.
- Forsøg ikke at injicere dig selv, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen.
- Efter grundig oplæring kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldt injektionssprøjte til én injektion.

### Humira fyldt injektionssprøjte



### Brug ikke den fyldte injektionssprøjte og kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis

- væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
- udløbsdatoen (EXP) er passeret
- væsken har været frosset eller ligget i direkte sollys
- den fyldte injektionssprøjte har været tabt eller knust



**Fjern først beskyttelseshætten umiddelbart før injektion. Opbevares utilgængeligt for børn.**

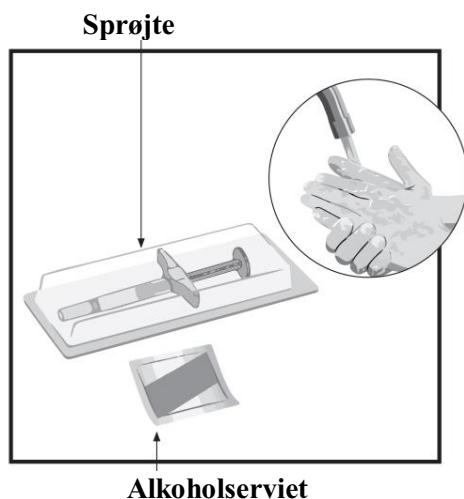
#### TRIN 1

Tag Humira ud af køleskabet.

Lad Humira ligge ved stuetemperatur i **15 til 30 minutter** inden injektion.

- **Fjern ikke** beskyttelseshætten, imens Humira opnår stuetemperatur
- **Opvarm ikke** Humira på nogen måde. F.eks. **opvarm ikke** Humira i en mikroovn eller i varmt vand

#### TRIN 2



Kontrollér udløbsdatoen (EXP). **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

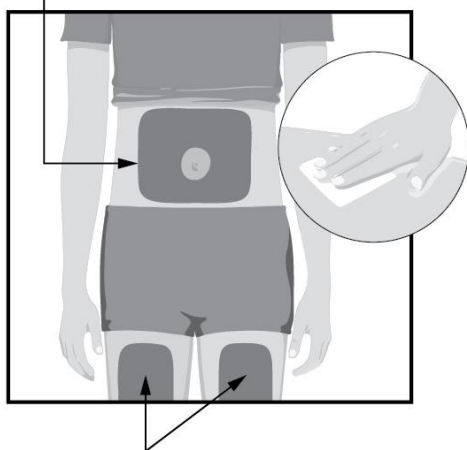
Læg følgende ting på en ren, flad overflade

- 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug og
- 1 alkoholserviet

Vask og tør hænderne.

#### TRIN 3

##### Injektionssteder



##### Injektionssteder

Vælg et injektionssted:

- På forsiden af dine lår eller
- På maven (abdomen) mindst 5 cm fra navlen
- Mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted

Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet.

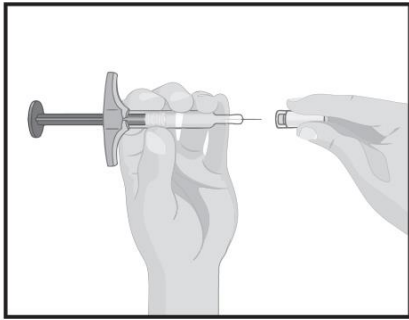
- **Injicer ikke** gennem tøj
- **Injicer ikke** i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret eller har mærker eller områder med plaque-psoriasis

#### TRIN 4

Hold den fyldte injektionssprøjte i en hånd.

Kontrollér væsken i den fyldte injektionssprøjte.

- Kontrollér at væsken er klar og farveløs
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler



- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt eller knust

Træk forsigtigt beskyttelseshætten lige af med den anden hånd. Kassér hætten. Sæt ikke hætten på igen

- **Berør ikke** kanylen med fingrene, og lad ikke kanylen røre nogen flade

#### TRIN 5



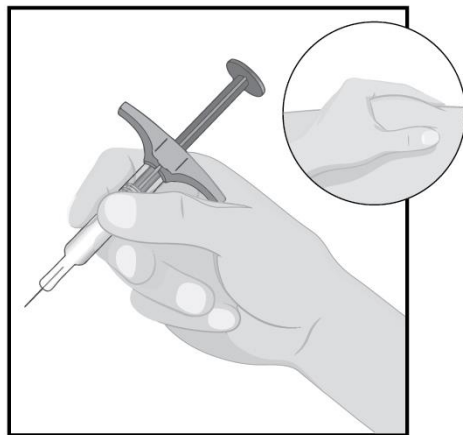
Hold den fyldte injektionssprøjte med kanylen pegende opad.

- Hold den fyldte injektionssprøjte med en hånd, så du kan se luften i den fyldte injektionssprøjte.

Pres langsomt stemplet ind for at presse luften ud af kanylen.

- Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen

#### TRIN 6

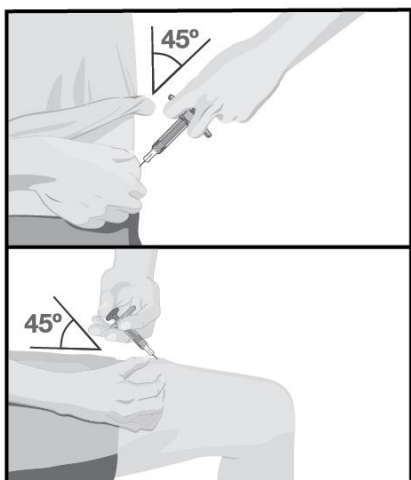


Hold den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem tommel- og pegefingrene, som du holder en blyant.

Klem om huden på injektionsstedet med den anden hånd for at hæve området og hold fast

### TRIN 7

Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden i en vinkel på 45°.

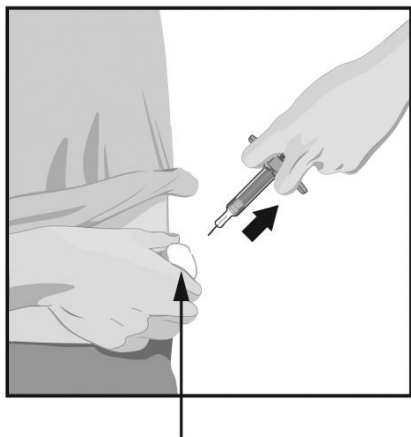


- Slip huden med den første hånd, når kanylen er inde

Pres langsomt stemplet helt ned for at injicere opløsningen og tømme sprøjten.

### TRIN 8

Når injektionen er færdig, trækkes kanylen ud af huden og holdes i den samme vinkel, som da den blev ført ind.



Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført..

- Gnid ikke **på injektionsstedet**
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt

Vatkugle

### TRIN 9

Den brugte injektionssprøjte kasseres i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek. **Sæt** aldrig hættten på kanylen igen.

- **Genbrug ikke og** smid ikke den fyldte injektionssprøjte ud med husholdningsaffald
- **Opbevar altid** den fyldte injektionssprøjte i en den særlige beholder og utilgængeligt for børn

Beskyttelseshætten, alkoholservietten, vatkugle eller gazeserviet, blisterpakning og pakning kan smides ud med husholdningsaffald.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen adalimumab

**Læs hele 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.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før du begynder at tage Humira og under din behandling med Humira. Opbevar **patientkortet** på dig.
- Spørg lægen eller apotekspersonale, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Humira til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira
3. Sådan skal du tage Humira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Injektion af Humira

#### **1. Virkning og anvendelse**

Humira indeholder det aktive stof adalimumab.

Humira bruges til at behandle

- Reumatoid artrit
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Det aktive stof i Humira, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF $\alpha$ ) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF $\alpha$  reducerer Humira den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

#### **Reumatoid artrit**

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få Humira.

Humira kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Humira kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit.

Din læge vil beslutte, om Humira skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

### **Plaque-psoriasis**

Plaque-psoriasis er en 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 løfte fra neglelejet, hvilket kan være meget smertefuldt.

Humira bruges til at behandle moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne

### **Hidrosadenitis suppurativa**

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, 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 inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 år til 17 år.

Humira kan nedsætte antallet af knuder og bylder, som skyldes sygdommen og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

### **Crohns sygdom**

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn og unge fra 6 år til 17 år.

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Humira til at behandle din Crohns sygdom.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Humira bruges til at behandle

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Humira.

## **Ikke-infektøs uveitis**

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Humira bruges til at behandle

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs sygdom, som påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Humira virker ved at reducere denne inflammation. Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Humira.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Humira**

### **Tag ikke Humira**

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner, (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- hvis du lider af moderat eller alvorlig 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 tager Humira.

#### Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Humira, 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 Humira. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Humira. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
  - tuberkulose
  - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
  - alvorlig infektion i blodet (sepsis)

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 bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Humira.

- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Humira. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Humira. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

### Tuberkulose

- 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. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Humira.
  - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Humira, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Humira 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.
  - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du 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.

### Hepatitis B

- 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. Hos bærere af HBV, kan Humira forårsage at virus bliver aktiv igen.
  - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

### Kirurgi eller tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager Humira. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.

### Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissimineret sklerose) vil din læge afgøre om du skal have eller fortsætte med at få Humira. Fortæl straks din læge, hvis du oplever ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følsløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

### Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Humira-behandling.
  - 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 Humira. Hvis du har fået Humira, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste Humira- dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Humira under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

### Hjerteinsufficiens

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Humira skal din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du har haft eller har alvorlige problemer med hjertet. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Humira.

### Feber, blå mærker, bløder eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, let får blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du omgående henvende dig til din læge

### Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager Humira eller andre TNF-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 (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
  - Når du tager Humira, 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 Humira. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
  - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Humira.
  - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager Humira.
  - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis læsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

### Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Humira resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed

### **Børn og unge**

Vaccinationer: hvis det er muligt skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med Humira startes.



## Brug af anden medicin sammen med Humira

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Humira sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Humira kan anvendes sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertemedicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

## Graviditet og amning

- Du bør overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Humira.
- 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.
- Humira bør kun anvendes under graviditet, hvis det er tydeligvis nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Humira under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået Humira.
- Humira kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Humira, 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 Humira under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

## Trafik-og arbejdssikkerhed

Humira kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelse og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt efter at have taget Humira.

## Humira indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,8 mg polysorbat 80 i hver 80 mg dosis. Polysorbat kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## 3. Sådan skal du tage Humira

Tag altid Humira nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede Humira-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan ordinere en anden styrke af Humira, hvis du har brug for en anden dosis.

| <b>Reumatoid artrit</b> |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b> | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b> | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Voksne                  | 40 mg hver anden uge                                | Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes med methotrexat under behandling med Humira. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Humira anvendes alene<br><br>Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Humira-behandling, kan lægen vælge at ordinere Humira 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. |

| <b>Plaque-psoriasis</b> |                                                                                                                       |                                                                                                            |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b> | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                   | <b>Bemærk</b>                                                                                              |
| Voksne                  | Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. | Hvis du har utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. |

| <b>Hidrosadenitis suppurativa</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                                                  |
| Voksne                                            | Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (én 80 mg injektion). Efter yderligere 2 uger fortsættes 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 fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere | Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.                                                                                                                                                                                      | Hvis du har utilstrækkeligt respons på Humira 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.<br>Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel. |

| <b>Crohns sygdom</b>                                             |                                                                              |                                                                       |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                                          | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                          | <b>Bemærk</b>                                                         |
| Børn, unge og voksne fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere | Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. | Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                           |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                          | <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (én 80 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> |                                           |
| Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg | <p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.</p>                                    | Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge |

| <b>Colitis ulcerosa</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                          |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                           | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>Bemærk</b>                                                                            |
| Voksne                                            | <p>Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p> | Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.                    |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg | <p>Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>                                                                              | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |
| Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere | <p>Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (én 80 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.</p> | Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Humira, også efter du er fyldt 18 år. |

| <b>Ikke-infektøs uveitis</b>                     |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alder eller vægt</b>                          | <b>Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?</b>                                                                   | <b>Bemærk</b>                                                                                                                                                                                          |
| Voksne                                           | Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. | Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Humira.<br>Humira kan også anvendes alene.                                            |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg | 20 mg hver anden uge                                                                                                  | Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat.       |
| Børn og unge fra 2 år der vejer mindst 30 kg     | 40 mg hver anden uge                                                                                                  | Dit barns læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.<br>Humira anbefales anvendt sammen med methotrexat. |

### **Metode og indgivelsesvej**

Humira indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

**Der findes detaljeret instruktion om injektion af Humira i pkt. 7 ”Injektion af Humira”.**

### **Hvis du har taget for meget Humira**

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Humira hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

### **Hvis du har glemt at tage Humira**

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Humira, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelige fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Humira**

Beslutningen om at stoppe med at tage Humira skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Humira.

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 Humira injektion.

#### **Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer**

- 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 får følgende symptomer**

- tegn på infektion, såsom feber, følelse af sygdom, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af Humira:

#### **Meget almindelige** (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (inklusive forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

#### **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 helvedsild)
- 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
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrerne)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrereflukssygdom
- Sjøgrens 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 (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- opportunistiske 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)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modernærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag

- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation)
- 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
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormale muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

**Sjælden** (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 inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen
- hepatit
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatit (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- 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 forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (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 Humira har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

**Meget almindelige** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

**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 lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

**Ikke almindelige** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

**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 Humira efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 – 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 Humira fyldt pen opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i en periode på højst 14 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og opbevaret ved stuetemperatur, **skal pennen bruges indenfor 14 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 lægen eller på 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**

### **Humira indeholder**

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Humira 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen findes som en steril opløsning af 80 mg adalimumab opløst i 0,8 ml injektionsvæske.

Humira fyldt pen er en grå- og blommemarvet engangspen, som indeholder en glassprøjte med Humira. Der er to hætter - den ene er grå og mærket '1', og den anden er blommemarvet og mærket '2'. Der er et vindue på hver side af pennen, gennem hvilket du kan se Humira-injektionsvæsken inden i sprøjten.

Humira fyldt pen findes i pakninger indeholdende;

- 1 fyldt pen til patientbrug med 2 alkoholservietter (1 overskydende).
- 3 fyldte penne til patientbrug med 4 alkoholservietter (1 overskydende).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført alle steder.

Humira kan også leveres også i et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og en fyldt pen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

#### **Fremstiller**

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

#### **Lietuva**

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf.: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

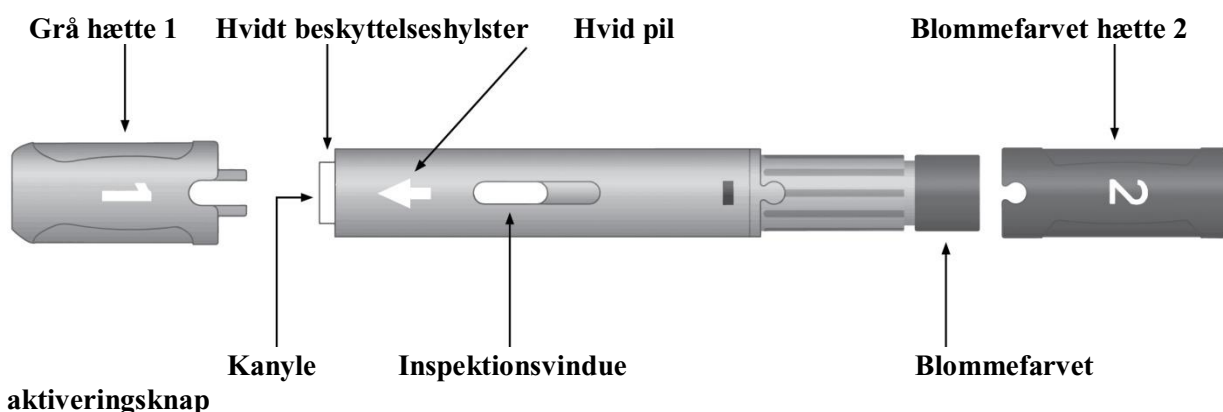
Du kan finde yderligere oplysninger om Humira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:  
<https://www.ema.europa.eu>.

**Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller i <brailleskrift> eller <magnaprint>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.**

## 7. Injektion af Humira

- Følgende er en vejledning i, hvordan man giver sig selv en subkutan injektion med Humira fyldt pen. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin.
- Din læge eller dennes assistent, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i selvinjektion.
- Forsøg ikke at injicere dig selv, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen.
- Efter grundig oplæring kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldt pen til én injektion.

### Humira fyldt pen



### Brug ikke den fyldte pen og kontakt din læge eller apotekspersonalet, hvis

- væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
- udløbsdatoen (EXP) er passeret
- væsken har været frosset eller ligget i direkte sollys
- den fyldte pen har været tabt eller knust

### Fjern først hætterne umiddelbart før injektion. Opbevares utilgængeligt for børn

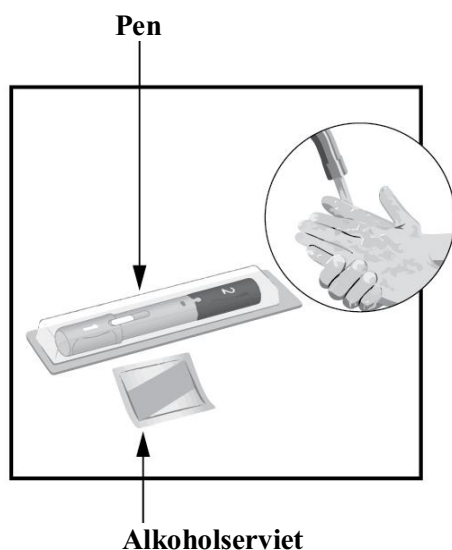
#### TRIN 1

Tag Humira ud af køleskabet.

Lad Humira ligge ved stuetemperatur i **15 til 30 minutter** inden injektion.

- **Fjern ikke** den grå eller blommefarvede hætte, imens Humira opnår stuetemperatur
- **Opvarm ikke** Humira på nogen måde. F.eks. **opvarm ikke** Humira i en mikroovn eller i varmt vand

## TRIN 2



Kontrollér udløbsdatoen (EXP). **Brug ikke** den fyldte pen, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

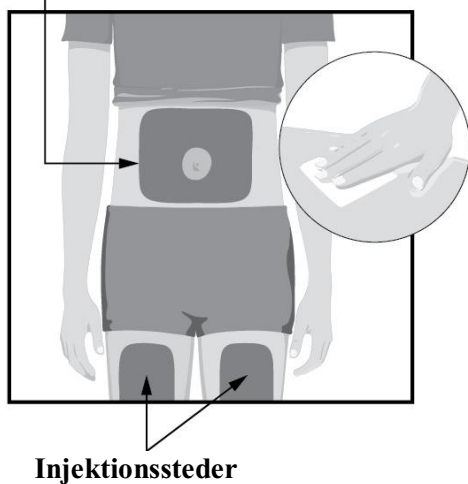
Læg følgende ting på en ren, flad overflade

- 1 fyldt pen til engangsbrug og
- 1 alkoholserviet

Vask og tør hænderne.

## TRIN 3

### Injektionssteder



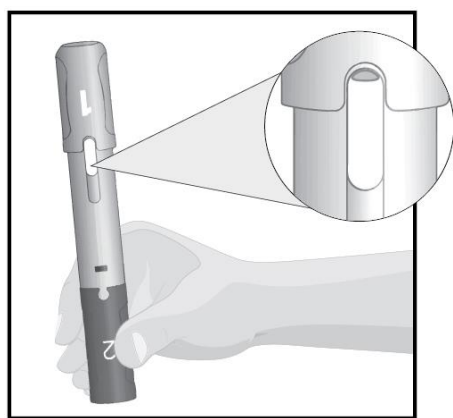
Vælg et injektionssted:

- På forsiden af dine lår eller
- På maven (abdomen) mindst 5 cm fra navlen
- Mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted

Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet.

- **Injicer ikke** gennem tøjet
- **Injicer ikke** i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret eller har mærker eller områder med plaque-psoriasis

## TRIN 4



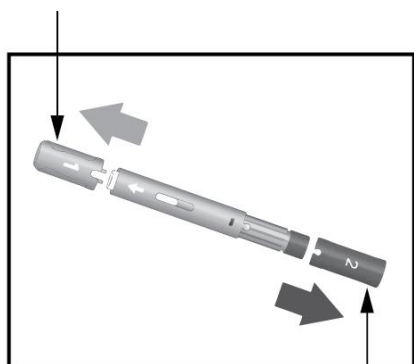
Hold den fyldte pen med den grå hætte 1 pegende opad.

Kontrollér gennem inspektionsvinduet.

- Det er normalt at kunne se 1 eller flere bobler i vinduet
- Kontrollér at væsken er klar og farveløs
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler
- **Brug ikke** den fyldte pen, hvis den har været tabt eller knust

## TRIN 5

### Hætte 1



Hætte 2

Træk den grå hætte 1 lige af. Kassér hæppen. **Sæt ikke** hæppen på igen.

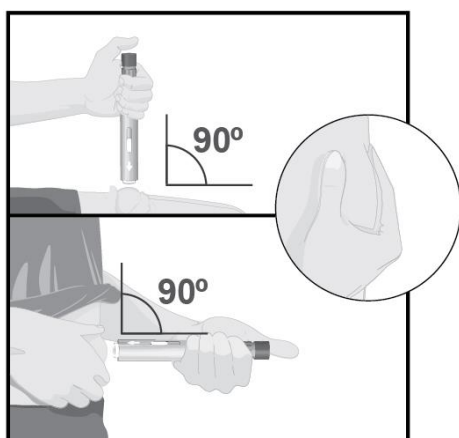
- Kontroller at kanylens lille sorte beskyttelseshætte er fjernet sammen med hæppen
- Det er normalt at se nogle få dråber væske komme ud af kanylen

Træk den blommemfarvede sikkerhedshætte 2 lige af. Kassér hæppen. **Sæt ikke** hæppen på igen.

Den fyldte pen er nu klar til brug.

Anbring den fyldte pen, så den hvide pil peger direkte mod injektionsstedet.

## TRIN 6



Klem med den anden hånd om huden på injektionsstedet for at hæve området og hold fast, indtil injektionen er gennemført.

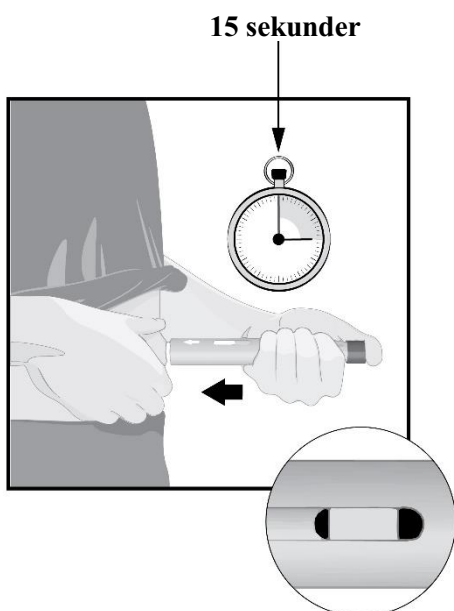
Hold den hvide pil mod injektionsstedet (lår eller mave).

Anbring det hvide beskyttelseshylster i en ret vinkel (**90° grader**) mod injektionsstedet.

Hold den fyldt pen så du kan se inspektionsvinduet.

**Tryk ikke** på den blommemfarvede aktiveringsknap, før du er klar til at injicere.

## TRIN 7



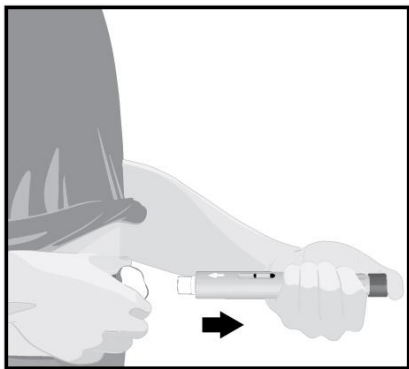
**Tryk den fyldte pen fast ned** mod injektionsstedet, inden injektionen startes. **Bliv ved med at trykke nedad** for at forhindre den fyldte pen i at bevæge sig væk fra huden under injektionen.

**Tryk** på den blommemfarvede aktiveringsknap og tæl langsomt i **15 sekunder**.

- Der lyder et højt "**klik**", når injektionen starter
- **Hold et fast tryk** på den fyldte pen ned mod injektionsstedet, indtil injektionen er gennemført.

Injektionen er gennemført, når den gule indikator ikke bevæger sig mere.

## TRIN 8



Når injektionen er færdig, løftes pennen langsomt ud fra huden. Det hvide beskyttelseshylster dækker kanylens spids.

- En lille smule væske på injektionsstedet er normalt

Kontakt din læge, sygeplejerske eller apoteket, hvis der er mere end nogle få dråber væske på injektionsstedet.

Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført.

- **Gnid ikke** på injektionsstedet
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt

## TRIN 9

Den brugte pen kasseres i en særlig beholder, som angivet af din læge, sygeplejerske eller apotek.

- **Genbrug ikke og smid ikke** den fyldte pen ud med husholdningsaffald
- **Opbevar altid** den fyldte pen i en den særlige beholder og utilgængeligt for børn

Hætterne, alkoholservietterne, vatkugle eller gazeserviet, blisterpakning og pakning kan smides ud med husholdningsaffald