BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 20,0 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (Injektionsvæske)
Klar til opaliserende, farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Imraldi i kombination med methotrexat er indiceret til:

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Imraldi 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 (DMARD). Imraldi kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtmæssig (for virkning ved monoterapi, se pkt 5.1). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

Entesopatirelateret artrit

Imraldi er indiceret til behandling af aktiv entesopatirelateret 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 spondyloartritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS

Imraldi er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aksial spondyloartritis 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-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Psoriasisartrit

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

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Imraldi 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)

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

Crohns sygdom

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi er indiceret til behandling af voksne med non-infektiøs 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

Imraldi er indiceret til behandling af pædiatrisk kronisk non-infektiøs anterior uveitis hos børn fra 2 år, som har haft utilstrækkeligt respons på konventionel behandling, eller, som er intoleranteeller, som ikke er egnet til konventionel behandling.

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis af Imraldi 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 Imraldi.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller analgetiske lægemidler under behandling med Imraldi. Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

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

Behandlingsafbrydelse

Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen, for eksempel før operation, eller hvis der forekommer alvorlige infektioner.

Tilgængelige data tyder på, at genopstart af adalimumab efter doseringsindstilling i 70 dage eller længere resulterede i et klinisk respons i samme størrelsesorden og med samme sikkerhedsprofil som før behandlingsafbrydelsen.

Ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS og psoriasisartrit

Den anbefalede dosis af Imraldi til patienter med ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis 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 Imraldi-dosis til voksne patienter er en startdosis på 80 mg subkutant, efterfulgt af 40 mg subkutant 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 øgning af 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.

Hidrosadenitis suppurativa

Det anbefalede Imraldi 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 en 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 Imraldi-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under Imraldi-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 Imraldi 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).

Crohns sygdom

Det anbefalede Imraldi 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 (givetsom fire 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 som subkutan injektion. Alternativt, kan Imraldi gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Imraldi, 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 overenstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

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

Colitis ulcerosa

Det anbefalede Imraldi 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 40 mg-injektioner på én dag). Efter induktionsbehandlingen er den anbefalede dosis 40 mg subkutant hver anden uge.

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overenstemmelse med kliniske retningslinjer.

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

Uveitis

Den anbefalede Imraldi-dosis til voksne patienter med uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med Imraldi alene. Behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling.

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

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen findes kun som en 40 mg-dosis. Det er derfor ikke muligt at anvende Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen til administration til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld 40 mg-dosis. Hvis der er behov for en alternativ dosis, skal der benyttes andre præsentationer, der giver mulighed herfor.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år

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

Tabel 1. Imraldi-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

Klinisk respons opnås normalt inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

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

Entesopati-relateret artrit

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

Tabel 2. Imraldi-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

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 6 år med entesopatirelateret artrit.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Tabel 3. Imraldi-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 Imraldi er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandligsvarighed følges.

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

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

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

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

Den anbefalede Imraldi-dosis er 80 mg i uge 0, efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1 som subkutan injektion.

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

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

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

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

Crohns sygdom hos børn

Den anbefalede Imraldi-dosis til patienter med Crohns sygdom fra 6 til 17 år er baseret på legemsvægt (tabel 4). Imraldi administreres som subkutan injektion. Imraldi er tilgængelig i andre styrker og/eller lægemiddelformer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Tabel 4. Imraldi-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom

Patient-vægt	Induktionsdosering	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2 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: • 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 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: • 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Tabel 5. Imraldi-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4*
< 40 kg	• 80 mg ved uge 0 (givet som to 40 mg injektioner på én dag) og • 40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)	• 40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg ved uge 2 (givet som to 40 mg injektioner på én dag)	• 80 mg hver anden uge

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

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

Psoriasisartrit og aksial spondyloartritis inklusive ankyloserende spondylitis

Det er ikke relevant at anvende adalimumab hos den pædiatriske population til indikationerne ankyloserende spondylitis og psoriatrisartrit.

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 6. Imraldi-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 Imraldi-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 adalimumab-induktionsdosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Administration

Imraldi administeres ved subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

En 40 mg fyldt injektionssprøjte og fyldt pen er tilgængelig til patienter til administration af en fuld dosis på 40 mg.

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 lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

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

Behandling med Imraldi 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 Imraldi overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Imraldi, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstænding diagnostisk evaluering. Administration af Imraldi 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 Imraldi 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, parasittereller virus eller andre opportunistiske infektioner såsom listeriose, legionellose og pneumocystis er blevet rapporteret hos patienter, som fik adalimumab.

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

Tuberkulose

Tuberkulose, herunder reaktivering og nye tilfælde af tuberkulose er rapporteret hos patienter, der fik adalimumab. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstra-pulmonal (f.eks. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Imraldi 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 Imraldi-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 Imraldi startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive svampeinfektioner, er observeret hos patienter, som modtog adalimumab. 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 Imraldi 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 adalimumab (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Imraldi. 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 Imraldi, 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 Imraldi seponeres og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder adalimumab, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet herunder dissemineret sklerose og optisk neurit og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Imraldi overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering af Imraldi skal

overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Imraldi og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektiøs intermediær uveitis.

Allergiske reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusive lymfomer hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Efter markedsføring 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 efter markedsføring. 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 tilfælde efter markedsføring 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 adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med adalimumab bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter , der bliver behandlet med Imraldi kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

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

Alle patienter og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppresiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Imraldi. 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 adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Imraldi, 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 Imraldi.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignede antistof respons på den 23-valente standard pneumokok-vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et studie med 226 voksne individer med reumatoid artrit, 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 adalimumab.

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

Patienter i adalimumab-behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab *in utero*, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

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

Samtidig administration af biologiske DMARD 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 adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Imraldi, 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 adalimumab.

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 adalimumab forværrer eller forårsager forsnævringer.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Sorbitol
Dette lægemiddel indeholder 20 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte/fyldt pen. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI).

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Kombination af Imraldi og anakinra anbefales ikke (se pkt. 4.4 “Samtidig administration af biologiske DMARD eller TNF-antagonister”).

Kombination af Imraldi og abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4 “Samtidig administration af biologiske DMARD 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 Imraldi-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 artrit (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 ét 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 maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet findes ikke (se pkt. 5.3).

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

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

Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det 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 brysternærede nyfødte/spædbarn. Adalimumab 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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Adalimumab 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 idiopatiske artrit og entesopatirelateret artrit) og patienter med aksial spondyloartritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis 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 adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

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

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

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

Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om letale og livstruende infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), HBV-reaktivering 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 (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
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 bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pylonephritis), svampeinfektioner ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobacterium avium complex-infektion) bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis[1)]
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benigne neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi[1)]
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom[1)], Merkelcelle karcinom (neuroendokrint karcinom i huden)[1)], Kaposis 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[1)], vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi[1)]
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormal blod-natrium, hypokalcæmi hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attak[1)], tremor, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) [1)]
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[1)], 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[1)], interstitiel lungesygdom kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumonitis, pleuraeffusion[1)]
	Sjælden	Lungefibrose[1)]
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme og opkastning

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal refluks sygdom, Sjøgrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation[1)]
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatit reaktivering af hepatitis B[1)] autoimmun hepatit[1)]
	Ikke kendt	Leversvigt[1)]
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (inklusive palmoplantar pustuløs psoriasis) [1)], urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasis hyperhidrose alopeci[1)], pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnsons syndrom[1)], angioødem[1)], kutan vaskulitis[1)], lichenoid hudreaktion[1)]
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer[1)]
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[1)]
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi[1)]
	Ikke almindelig	Inflammation

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulations- og blødningssystemet (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse[2)]
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
[1)] inklusive spontane rapporter
[2)] 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 anti-inflammatoriske virkning.

Hidrosadenitis suppurativa

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

Uveitis

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

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 adalimumab, 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 adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinuitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, kokcidioimykose, pneumocytis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulosetilfælde 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 adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatiske artrit og entesopatirelateret artrit). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis 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 adalimumab-behandlede patienter *mod* en hyppighed på 6,3 (3,4-11,8) pr. 1.000 patientår blandt 3.444 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for de kontrol-behandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt adalimumab-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 0,7 (0,2-2,7) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne.

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede åbne opfølgningsstudier 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 erfaring efter markedsføring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patient-behandlingsår. Den 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).

Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter i behandling med adalimumab (se punk 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 adalimumab-behandlede patienter og 8,1 % af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistoftitere ved *baseline* positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med adalimumab i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galdeveje

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og 1,6 % af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit i alderen fra 4 til 17 år og hos patienter med entesopatirelateret artrit i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat. Der forekom ingen ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenile idiopatisk artrit, som var fra 2 til < 4 år.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 0,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrol-behandlede patienter.

Der forekom ingen ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN i fase 3-studier af adalimumab hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

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

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitligt behandlingtid på 166,5 dage for patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning ≥ 3 × ULN hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N = 93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N = 31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver uge (N = 32) efter induktionsdosering tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 30), forekom ALAT-stigninger ≥ 3 X 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 rapporter efter markedsføring om leversvigt samt mindre alvorlige leverlidelser, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatit, inklusive autoimmun hepatit, hos patienter, som får adalimumab.

<u>Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin</u>

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

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, *Tumour Necrosis Factor alpha* (TNF-α)-hæmmende midler. ATC-kode: L04AB04

Imraldi er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erytrocytsænkningshastighed (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 adalimumab-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med adalimumab.

Efter behandling med adalimumab 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 ekspression af inflammatoriske markørere i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNFα-ekspression. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

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

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 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 effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 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 adalimumab blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

RA-studie III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 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 adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemførst de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab/MTX blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

RA-studie IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 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, hydroxychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

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

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. 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 adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 8.

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

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

[a] RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger
[b] 40 mg adalimumab givet hver anden uge
[c] MTX = methotrexat
**p < 0,01, adalimumab *over for* placebo
- Ikke relevant

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

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

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

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

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

Respons	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	p-værdi[a]	p-værdi[b]	p-værdi[c]
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

[a]p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
[b]p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[c]p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-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 adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 154 patienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 patienter (74,7 %) ACR 50-respons og 102 patienter (60 %) ACR 70-respons**.**

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p < 0,001) og adalimumab-monoterapi (p < 0,001) 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 adalimumab-monoterapi eller adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit 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 adalimumab-/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 adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af mTSS fra *baseline* på 0,5 eller mindre. Efter 10 år, blev 79 af 207 patienter, som oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab 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/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95 % konfidensinterval[b])	p-værdi
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN[d] score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] methotrexat
[b] 95 % konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab
[c] Baseret på ranganalyse
[d] Ledspalteforsnævring

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

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

	MTX N = 257 (95 % konfidens-interval)	Adalimumab N = 274 (95 % konfidens-interval)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95 % konfidens-interval)	p-værdi[a]	p-værdi[b]	p-værdi[c]
Total sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
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

[a] p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[b] p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[c] p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab-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 adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, p< 0,001) og adalimumab-monoterapi (henholdsvis 50,7 %, p< 0,002 og 44,5 %, p< 0,001).

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat-monoterapi, adalimumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved år 10 i modificeret Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som

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

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med 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 adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi *versus* methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi efter 52 uger. Effekten blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

Aksial spondyloartritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blinde placebo-kontrollerede 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. 79 (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 adalimumab 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner (n = 215, 54,7 %), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som ikke-responderende i de dobbeltblindede statistiske analyser.

I det største AS-studie I med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (tabel 12).

Tabel 12
Effektrespons i placebo-kontrolleret AS-studie I
reduktion af tegn og symptomer

Respons	**Placebo** **N = 107**	**Adalimumab** **N = 208**
ASAS[a] 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[b] 50		
Uge 2	4 %	20 %***
Uge 12	16 %	45 %***
Uge 24	15 %	42 %***

***,** Statistisk signifikant ved p < 0,001, < 0,01 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo ved uge 2, 12 og 24
[a] Assessment in Ankylosing Spondylitis
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24 i både SF 36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

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

Aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS

Adalimumab sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studier hos patienter med non-radiografisk aksial spondyloartritis (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 adalimumab.

Studie nr-axSpA I

I Studie nr-axSpA I blev adalimumab 40 mg hver anden uge vurderet hos 185 patienter i et randomiseret, 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] var 6,4 for patienter i behandling med adalimumab og 6,5 for patienter i placebo-armen), som havde haft utilstrækkeligt respons på eller var intolerante over for ≥ 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 adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge i op til

yderligere 144 uger. Resultaterne i uge 12 viste statististisk signifikante forbedringer på tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos patienter i behandling med adalimumab sammenlignet med placebo (tabel 13).

Tabel 13
Effekt-respons i placebo-kontrolleret studie nr-axSpA I

Dobbelt-blind respons ved uge 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delvis remission	5 %	16 %***
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sygdom	4,0	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakaleddene[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI rygsøjlen[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Assessments of Spondyloarthritis International Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] gennemsnitlig ændring fra *baseline*
[e] N=91 placebo og N=87 adalimumab
[f] høj følsomhed C-reaktivt protein (mg/l)
[g] N=73 placebo og N=70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] N=84 placebo og adalimumab
[j] N=82 placebo og N=85 adalimumab
***, **, * Statistisk signifikant ved henholdvis p < 0,001; < 0,01 og < 0,05 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo

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

Hæmning af inflammation

Hos patienter i adalimumab-behandling blev signifikant forbedring af tegn på inflammation, målt ved hs-CRP og MRI af både sakroiliakaleddene og rygsøjlen, opretholdt frem til henholdvis 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. Adalimumab 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.

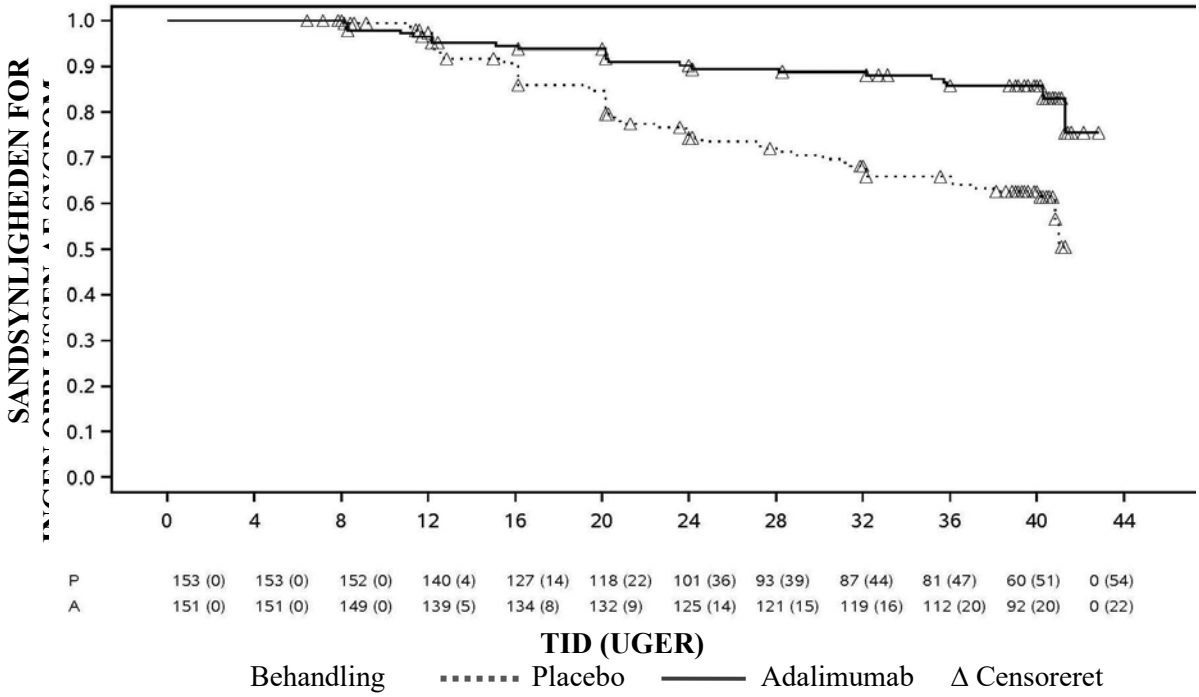
Studie nr-axSpA II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0), som havde utilstrækkeligt respons på ≥ 2 NSAID, eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAID deltog i den åbne periode af studie nr-axSpA II, hvor de fik adalimumab 40 mg hver anden uge i 28 uger. Disse patienter havde også objektive tegn på inflammation i sakroiliakaleddene eller rygsøjlen ved MRI eller forhøjet hs-CRP. Patienter, som opnåede vedvarende remission i mindst 12 uger (N=305) (ASDAS < 1,3 ved uge 16, 20, 24, og 28) i den åbne periode, blev

herefter randomiseret til at modtage enten fortsat behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge (N=152) eller placebo (N=153) i yderligere 40 uger i den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode (total studie varighed 68 uger). Patienter, der fik opblussen af sygdommen i den dobbeltblindede periode, fik lov til at få rescue-behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge i mindst 12 uger.

Studiets primære effektmål var andelen af patienter uden opblussen af sygdommen ved uge 68. Opblussen af sygdom blev defineret som ASDAS ≥ 2,1 ved to på hinanden følgende besøg med fire ugers mellemrum. En større del af patienterne på adalimumab 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 = adalimumab (antal med risiko (opblussen af sygdom)).

Blandt de 68 patienter, som havde opblussen af sygdom i gruppen, som var allokeret til seponering af behandling, fuldførte 65 patienter 12 ugers rescue-behandling med adalimumab, ud af hvilke 37 (56,9%) genvandt remission (ASDAS < 1,3) 12 uger efter genstart af behandling i den åbne periode.

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

Tabel 14
Effekt respons i den placebokontrollerede periode af studie nr-axSpA II

Dobbelt-blind respons ved uge 68	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] delvis remission	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] inaktiv sygdom	33,3%	57,2%***
Delvis opblussen af sygdom[d]	64,1%	40,8%***

[a] Assessment of SpondyloArthritis international Society
[b] Baseline er defineret som åben periode baseline, når patienterne har aktiv sygdom
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Delvis opblussen af sygdom er defineret som ASDAS ≥ 1,3 men < 2,1 ved 2 på hinanden følgende besøg
***, ** Statistisk signifikant ved p < 0,001 og < 0,01, henholdvis, ved alle sammenligninger af adalimumab og placebo

Psoriasisartrit

Adalimumab 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 methorexat. 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 adalimumab blev administreret hver anden uge.

Der foreligger utilstrækkelig evidens for virkningen af adalimumab hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis-artropati, da kun få patienter er blevet undersøgt.

Tabel 15
ACR-respons i placebokontrollerede psoriasisartrit-studier
(procentdel af patienter)

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

*** p < 0,001 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo
* p < 0,05 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo
- 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 adalimumab eller placebo, og ved uge 48, hvor alle patienterne fik åben adalimumab. Der blev anvendt en modificeret Total Sharp-score (mTSS), som medtog distale interfalangealled (dvs. ikke identisk med den TSS, som anvendes ved reumatoid artritis).

Sammenlignet med placebo reducerede adalimumab progressionshastigheden, hvormed de perifere led destrueres, målt ved ændring i mTSS fra *baseline* (gennemsnit + SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (ved uge 24) sammenlignet med 0,0 ± 1,9 i adalimumab-gruppen (ved uge 48) ($p < 0,001$).

Af de forsøgspersoner, som blev behandlet med adalimumab uden at vise radiografisk progression fra *baseline* til uge 48 (n = 102), viste 84 % fortsat ingen radiografisk progression i løbet af de 144 ugers behandling. Patienter, der blev behandlet med adalimumab, viste en statistisk signifikant forbedring i den fysiske funktion, målt ved hjælp af HAQ og *Short Form Health Survey* (SF 36), sammenlignet med placebo ved uge 24. Den forbedrede fysiske funktion fortsatte i den åbne forlængelse frem til uge 136.

Psoriasis

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis (≥ 10 % BSA-involverering og PASI ≥ 12 eller ≥ 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. Adalimumabs sikkerhed og virkning er også blevet undersøgt i et randomiseret dobbelt-blindet studie (Psoriasis-studie III) med voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og samtidig psoriasis på hænder og/eller fødder, som var kandidater til systemisk behandling.

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

I Psoriasis-studie II (CHAMPION) blev adalimumabs 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 adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) i 16 uger. Der er ingen tilgængelige data, som sammenligner behandling med adalimumab *versus* methotrexat i mere end 16 uger. Patienter, som fik methotrexat, og som opnåede et ≥ 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 adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

I Psoriasis-studie I og II var det primære endepunkt den andel af patienterne, som opnåede et PASI 75-respons i forhold til *baseline* ved uge 16 (se tabel 16 og 17).

Tabel 16
Ps-studie I (REVEAL) - effektresultater ved uge 16

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

[a] Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation
[b] p < 0,001; Adalimumab *versus* placebo

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

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

[a] p < 0,001; adalimumab *versus* placebo
[b] p < 0,001; adalimumab *versus* methotrexat
[c] p < 0,01; adalimumab *versus* placebo
[d] p < 0,05; adalimumab *versus* 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 adalimumab (p< 0,001). 38 % (25/66) og 55 % (36/66) af de patienter, som mistede tilstrækkeligt respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det åbne forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

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

I alt 347 stabile respondenter 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 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) 0g 37,8 % (132/349) af patienterne PASI 75-respons ved henholdsvis uge 12 og 24.

Psoriasis-studie III (REACH) sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 71 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af de patienter, som fik adalimumab opnået PGA "*clear*" eller "*almost clear*" for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % *versus* 4,3 % [p=0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo 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 adalimumab-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).

Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA≥10 % (60 % af patienterne) og BSA<10 % og ≥5 % (40 % af patienterne)).

Tabel 18
Ps-studie IV - effektresultater ved uge 16, 26 og 52

Endepunkter	Uge 16 Placebo-kontrolleret		Uge 26 Placebo- kontrolleret		Uge 52 Åbent
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F clear/minimal og ≥2-grade forbedring (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Procent ændring i total fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001; adalimumab *versus* placebo

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

Hidrosadenitis suppurativa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et 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 adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B

til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt adalimumab 40 mg hver uge i periode B.

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

Patienter, som deltog i HS-studie I og II, var kvalificerede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor adalimumab 40 mg blev givet hver uge. Gennemsnitlig eksponering i hele adalimumab-populationen 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 "*Hidrosadenitis 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 adalimumab 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 adalimumab havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

Tabel 19
Effektresultater ved uge 12, HS-studie I og II

	HS-studie I		**HS-studie II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg ugentlig**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg ugentlig**
Hidrosadenitis suppurativa clinical respons (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % reduktion af hudsmerter[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0{,}05$, ***$p < 0{,}001$; adalimumab *versus* placebo
[a] Blandt alle randomiserede patienter
[b] Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved *baseline*, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig

Behandling med adalimumab 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Ca. dobbelt så mange patienter i placebo-gruppen som i adalimumab-gruppen oplevede forværring af abscesser (henholdvis 23,0 % *vs* 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdvis 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 adalimumab 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (se tabel 20).

Tabel 20
Andel af patienter[a], som opnåede HiSCR[b] ved uge 24 og 36 efter omlægning af behandling ved uge 12 fra ugentlig adalimumab

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

[a] Patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling
[b] Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som ikke-responderende

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

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

Crohns sygdom

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 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 adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære ikke-responderende patienter 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 ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 21 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

Tabel 21
Induktion af klinisk remission og respons
(procentdel af patienter)

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

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af andelene for adalimumab *vs*. placebo
* p < 0,001
** p < 0,01

Der sås sammenlignelige 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
(procentdel af patienter)

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

* p< 0,001 for adalimumab *vs*. placebo parvise sammenligninger af andelene
** p< 0,02 for adalimumab *vs*. placebo parvise sammenligninger af andelene
[a] Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i adalimumab vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af 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 responderende patienter (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 forsatte med at være i klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdvis 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 adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Colitis ulcerosa

Sikkerhed og effekt af gentagne doser af adalimumab 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 placebo-kontrollerede studier.

I studie UC-I blev 390 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2, eller 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge adalimumab-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score $\leq$ 2 med ingen subscore > 1) blev vurderet i uge 8.

I studie UC-II fik 248 patienter 160 mg adalimumab i uge 0, 80 mg i uge 2 og derefter 40 mg hver anden uge. 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 adalimumab, 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 adalimumab-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
(procentdel af patienter)

	Placebo	**Adalimumab 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[a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Uge 8 og 52		
Vedligeholdt respons	12 %	24 %**
Vedligeholdt remission	4 %	8 %*
Vedligeholdt slimhindeheling	11 %	19 %*

Klinisk remission er Mayo-score ≤ 2 uden subscore > 1;
Klinisk respons er fald fra *baseline* i Mayo score på ≥ 3 point og ≥ 30 % samt et fald i rektal blødning-subscore [RBS] på ≥ 1 eller en absolut RBS på 0 eller 1;
* p< 0,05 for adalimumab *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene
** p< 0,001 for adalimumab *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene
[a] 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 ≥ 90 dage ved uge 52.

Omkring 40 % af patienterne i UC-studie II havde tidligere haft mislykket anti-TNF-behandling med infliximab. Effekten af adalimumab var nedsat hos disse patienter sammelignet med anti-TNF-naive patienter. Blandt de patienter, som tidligere havde haft mislykket anti-TNF-behandling, opnåede 3 % på placebo og 10 % på adalimumab remission i uge 52.

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et 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

Adalimumabs sikkerhed og effekt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektiøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet.
Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var 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 læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC), grad af glaslegemesløring (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 adalimumab.

Klinisk respons

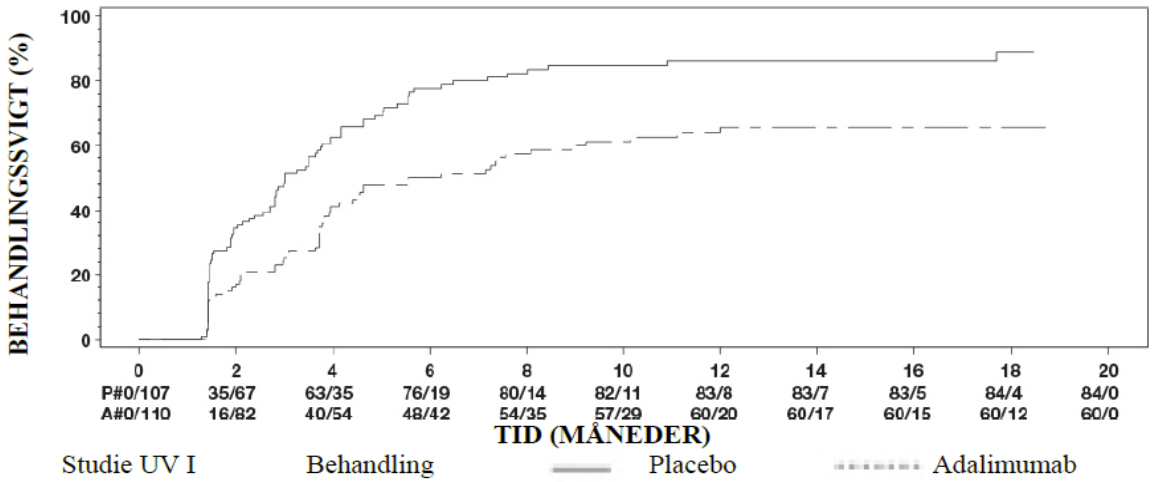
Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab *versus* patienter, som fik placebo (se tabel 24). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt *versus* placebo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

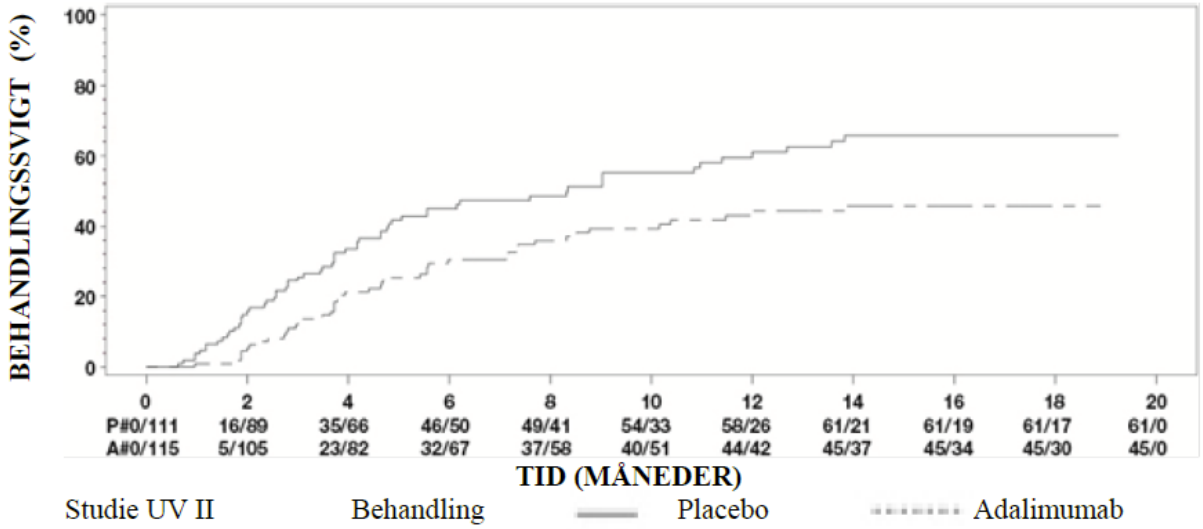
Tabel 24
Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II

Analyse behandling	N	Behandlings-svigt N (%)	Median tid til behandlingssvigt (måneder)	HR[a]	CI 95 % for HR	p-værdi[b]
Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i studie UV I Primær analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	<0,001
Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i studie UV II Primær analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39;0,84	0,004

Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev 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 opsummerende 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# = Adalimumab (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 effektanalyse. 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 ≤ 0,5+, VH grad ≤ 0,5+) med en samtidig steroiddosis ≤ 7,5 mg pr. dag og 184 (66,7 %) 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 utilstrækkelig respons på adalimumab behandling.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og/eller prednison (≤ 0,2 mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag). I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m^2 op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i tabel 25.

Tabel 25
Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase

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

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m^2 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 ≥ 30 % i forhold til *baseline* af ≥ 3 ud af 6 pædiatrisk ACR-hovedkriterier, ≥ 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 / **Fase**	**MTX**		**Uden MTX**	
Åben indkøringsfase 16 uger				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblindet 32 uger	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Opblussen af sygdom i slutningen af de 32 uger[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mediantid til opblussen af sygdom	> 32 uger	20 uger	> 32 uger	14 uger

[a] Pædiatrisk ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabs 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 adalimumab 24 mg/m^2 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 NSAID.

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 adalimumab gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

Entesopatirelateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopatirelateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m^2 legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m^2 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 adalimumab-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 adalimumab-gruppen, som forblev i studiet. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesopatirelateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR 70-respons.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*physician global assessment)* ≥ 4 eller > 20 % BSA (*body surface area)*-involvering eller > 10 % BSA-involvering med meget tykke læsioner eller PASI (*psoriasis area and severity index)* ≥ 20 eller ≥ 10 med klinisk relevante manifestioner i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

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

Tabel 27
Effektresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

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

[a] MTX = methotrexat
[b] p = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Hidrosadenitis suppurativa hos unge

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på den demonstrerede virkning og eksponering-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

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling med doser afhængige af legemsvægt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) er undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet 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

Patientvægt	Lav-dosis	Standard-dosis
< 40 kg	10 mg hver anden uge	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	20 mg hver anden uge	40 mg hver anden uge

Effekt-resultater

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.

Tabel 29
Pædiatrisk CD-studie
PCDAI klinisk remission og respons

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

* p-værdi for sammenligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

Tabel 30
Pædiatrisk CD-studie
Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remisssion af fistler

	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge	**Lav-dosis 20/10 mg hver anden uge**	**p-værdi[1]**
Seponering af kortikosteroider	**N = 33**	**N = 38**	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering af immunmodulerende midler[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Uge 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remission af fistler[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Uge 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uge 52,	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-værdi for sammenligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.
[2] Immunmodulerende lægemidler kunne kun seponeres ved eller efter uge 26 efter investigators skøn, hvis patienten opfyldte det kliniske respons-kriterium
[3] 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.

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet 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 adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, der havde klinisk respons ifølge Partiel Mayo-score (PMS; defineret som et fald i PMS ≥ 2 points og ≥ 30 % fra *baseline*), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at få placebo, men de blev ikke inkluderet i den bekræftende 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 ≤ 2 og ingen individuel subscore > 1) ved uge 8 og klinisk remission ifølge FMS (fuld Mayo-score) (defineret som en Mayo-score ≤ 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 adalimumab-induktionsgrupper er vist i tabel 31.

Tabel 31
Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

	Adalimumab[a] maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[c] Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6
Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet

Ved uge 52 blev klinisk remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8, klinisk respons ifølge FMS (defineret som et fald i Mayo-score ≥ 3 points og ≥ 30 % fra *baseline*) hos patienter med respons ved uge 8, slimhindeheling (defineret som Mayo-endoskopi-subscore ≤ 1) hos patienter med respons ved uge 8, klinisk remission ifølge FMS hos patienter med remission ved uge 8 og andelen af patienter med kortikosteroidfri remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8 vurderet hos patienter, der fik adalimumab i den dobbeltblindede dosis på maksimalt 40 mg hver anden uge (0,6 mg/kg) og vedligeholdelsesdosen på maksimalt 40 mg hver uge (0,6 mg/kg) (tabel 32).

Tabel 32
Virkningsresultater ved 52 uger

	Adalimumab[a] maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	**Adalimumab[b] maksimalt 40 mg hver uge** N = 31
Klinisk remission hospatienter 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 PMSrespons ved uge 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (makismalt 40 mg) hver anden uge
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge
[c] Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved *baseline*
Note: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være ikke-responderende patienter for uge 52-endepunkter

Yderligere eksplorative virkningsendepunkter omfattede klinisk respons ifølge Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (defineret som et fald i PUCAI ≥ 20 points fra *baseline*) og klinisk remission ifølge PUCAI (defineret som PUCAI < 10) ved uge 8 og uge 52 (tabel 33).

Tabel 33
Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[c] Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge
Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6
Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne
Note 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være ikke-responderende patienter for uge 52-endepunkter

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

Livskvalitet

Der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer fra *baseline* i scorer for IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for pårørende for de grupper, der blev behandlet med adalimumab. Der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i højdevækst for de grupper, der blev behandlet med adalimumab, og der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i kropsmasseindeks (BMI) for patienter på den høje vedligeholdelsesdosis på naksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uge.

Pædiatrisk uveitis

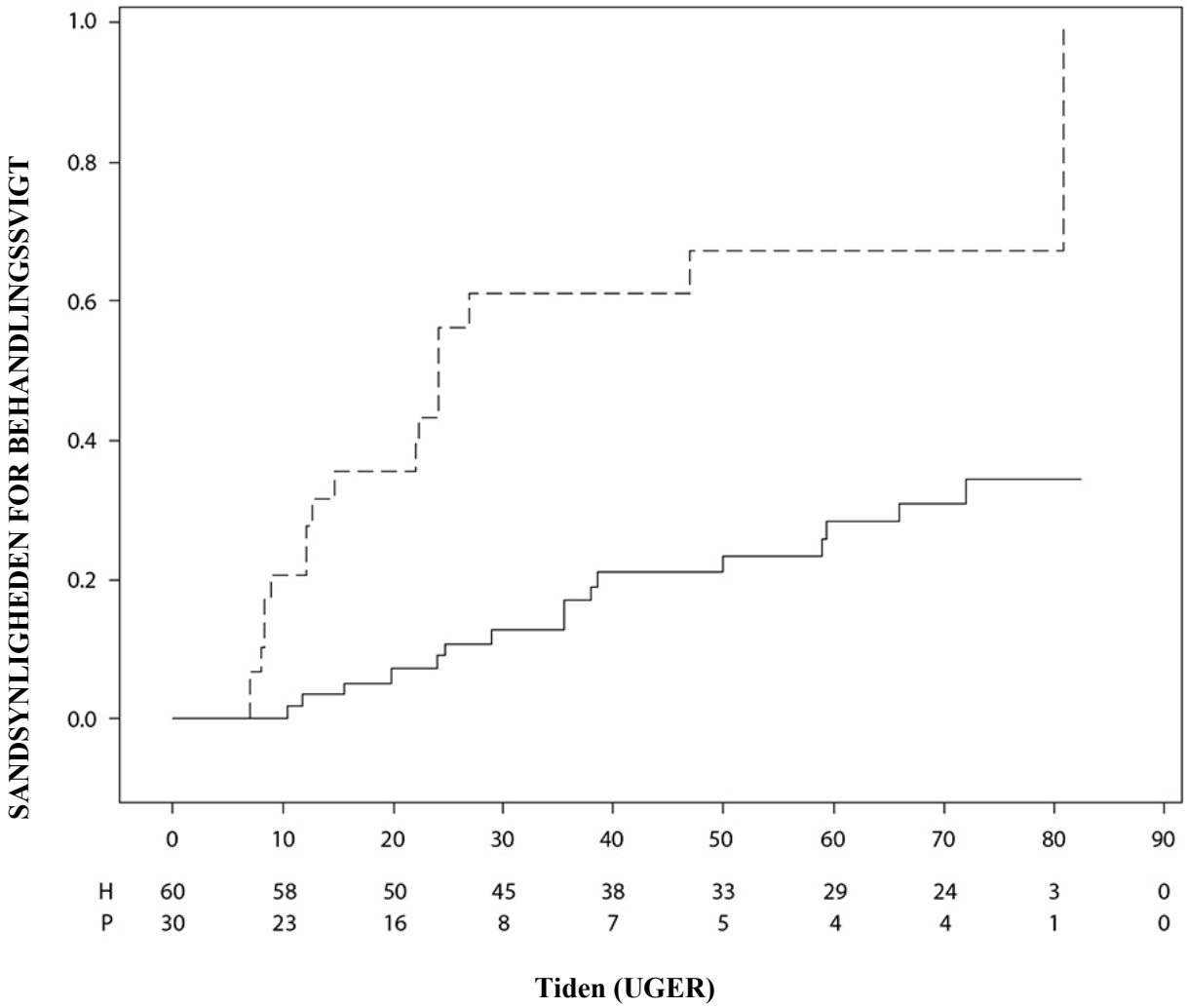
Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektiøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten 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 uger 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 ratio 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



Behandling — — — Placebo ——— Adalimumab

Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko); H = Adalimumab (Antal med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt

40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne 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 rheumatoid 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^2 (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) 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^2, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m^2 (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med entesopatirelateret 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 for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge til voksne non-radiografisk aksial spondylartritis 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 *steady state* dal-koncentration af adalimumab 5 µg/ml ved monoterapibehandling 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 adalimumab 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 entesopatirelateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg adalimumab i uge 0 fulgt af 40 mg adalimumab i uge 2, opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg adalimumab i uge 0 fulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden.
Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 µg/ml ved *steady state* blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab 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 og fik 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 laveste (±SD) adalimumab-koncentration 9,5 ± 5,6 µg/ml for standard-dosis-gruppen og 3,5 ± 2,2 µg/ml for lav-dois-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 (±SD) serum-koncentration af adalimumab 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg ugentlig) og 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en startdosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab 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 adalimumab hver anden uge.

Efter subkutan administration af en legemsvægtbaseret dosering på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige dal-koncentration af adalimumab i serum ved *steady state* 5,01 ± 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 entesopatirelateret 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).

<u>Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population</u>

Der er fundet en sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50 respons på basis af data fra kliniske studier i patienter med JIA (pJIA og ERA). Den tilsyneladende plasmakoncentation 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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Et embryoføtalt 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

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
SorbitolPolysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

42 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

En enkelt fyldt Imraldi-injektionssprøjte eller fyldt pen kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 28 dage. Injektionssprøjten eller pennen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 28-dages perioden.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter, et gummistempel (chlorbutyl), en stempelstang, en beskyttelsesskærm og en fingerkrave til patientbrug.

Pakninger med:
- 1 fyldt injektionssprøjte med 2 spritservietter
- 2 fyldte injektionssprøjter hver med 1 spritserviet
- 4 fyldte injektionssprøjter hver med 1 spritserviet
- 6 fyldte injektionssprøjter hver med 1 spritserviet

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

0,8 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt engangspen til patientbrug, der indeholder en fyldt injektionssprøjte. Injektionssprøjten inde i pennen er lavet af type 1-glas med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter og et gummistempel (chlorbutyl).

Pakninger med:
- 1 fyldt pen med 2 spritservietter
- 2 fyldte penne hver med 1 spritserviet
- 4 fyldte penne hver med 1 spritserviet
- 6 fyldte penne hver med 1 spritserviet

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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. august 2017
Dato for seneste fornyelse: 29. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml enkeltdosishætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 20,0 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (Injektionsvæske).
Klar til opaliserende, farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Imraldi 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 (DMARD). Imraldi kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtmæssig (for virkning ved monoterapi, se pkt 5.1). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

Entesopati-relateret artrit

Imraldi er indiceret til behandling af aktiv entesopatirelateret 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

Imraldi 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) hos unge

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

Imraldi 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 colitis ulcerosa

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Tabel 1. Imraldi-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

Klinisk respons opnås normalt inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

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

Entesopati-relateret artrit

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

Tabel 2. Imraldi-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

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 6 år med entesopatirelateret artrit.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Tabel 3. Imraldi-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 Imraldi er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandligsvarighed følges.

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

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

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

Der er ingen kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS).

Dosis af adalimumab hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

Den anbefalede Imraldi-dosis er 80 mg i uge 0, efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1 som subkutan injektion.

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

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

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

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

Crohns sygdom hos børn

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

Tabel 4. Imraldi-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom

Patient-vægt	Induktionsdosering	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2 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: • 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 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: • 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge

Patienter, som oplever utilstrækkeligt respons, kan have fordel af at øge dosis til:
- < 40 kg: 20 mg hver uge
- ≥ 40 kg: 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Tabel 5. Imraldi-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4*
< 40 kg	• 80 mg ved uge 0 (givet som to 40 mg injektioner på én dag) og • 40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)	• 40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg ved uge 2 (givet som to 40 mg injektioner på én dag)	• 80 mg hver anden uge

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 6. Imraldi-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 Imraldi-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 adalimumab-induktionsdosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Administration

Imraldi administeres ved subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

En 40 mg fyldt pen og en 40 mg fyldt injektionssprøjte er også tilgængelige til patienter til administration af en fuld dosis på 40 mg.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof 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 lægemidler skal det administrede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

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

Behandling med Imraldi 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 Imraldi overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Imraldi, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstænding diagnostisk evaluering. Administration af Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumab.

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

Tuberkulose

Tuberkulose, herunder reaktivering og nye tilfælde af tuberkulose er rapporteret hos patienter, der fik adalimumab. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstra-pulmonal (f.eks. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Imraldi 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 Imraldi-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 Imraldi startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive svampeinfektioner, er observeret hos patienter, som modtog adalimumab. 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 Imraldi skal omgående afbrydes. Diagnosticering og empirisk antimykotisk behandling af disse patienter bør foretages i samråd med en læge med ekspertise i behandling af invasive svampeinfektioner.

<u>Hepatitis B-reaktivering</u>

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos kroniske bærere af denne virus, som fik en TNF-antagonist herunder adalimumab (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Imraldi. 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 Imraldi, 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 Imraldi seponeres og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling initieres.

Neurologiske tilfælde

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

Allergiske reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusive lymfomer hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Efter markedsføring 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 eller ved 18), inklusive adalimumab efter markedsføring. 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 efter markedsføring tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatospleniske T-celle lymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med adalimumab bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af

hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Imraldi kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

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

Alle patienter og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppresiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Imraldi. 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 adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Imraldi, 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 Imraldi.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignede antistof respons på den 23-valente standard pneumokok-vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et studie med 226 voksne individer med reumatoid artrit, 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 adalimumab.

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

Patienter i adalimumab-behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab *in utero*, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

Hjerteinsufficiens

I et klinisk studie med en anden TNF-antagonist er der observeret forværring af hjerteinsufficiens og forøget mortalitet som følge af hjerteinsufficiens. Tilfælde af forværret hjerteinsufficiens er også

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

Autoimmune processer

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

Samtidig administration af biologiske DMARD 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 DMARD (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 adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Imraldi, 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 adalimumab.

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 adalimumab forværrer eller forårsager forsnævringer.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se Vaccinationer ovenfor.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Sorbitol
Dette lægemiddel indeholder 20 mg sorbitol pr. fyldt hætteglas. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI).

Natrium

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Kombination af Imraldi og abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARD 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 Imraldi-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 artrit (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 ét 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 maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet findes ikke (se pkt. 5.3).

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

Adalimumab kan passerere placenta og findes i serum hos spædbørn født af kvinder behandlet med adalimumab under graviditeten. Derfor kan disse spædbørn have en øget risiko for infektion. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for

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

Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det 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 brysternærede nyfødte/spædbarn. Adalimumab 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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Adalimumab 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 entesopatirelateret artrit) og patienter med aksial spondyloartritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis 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 adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

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

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

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

Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om letale og livstruende infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), HBV-reaktivering 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 (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 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

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
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 bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobacterium avium complex-infektion), bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis[1)]
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benigne neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi[1)]
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom[1)], Merkelcelle karcinom (neuroendokrint karcinom i huden)[1)], Kaposis sarkom

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
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[1)], vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi[1)]
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormal blod-natrium, hypokalcæmi hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attak[1)], tremor, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) [1)]
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[1)], arytmi, kongestiv hjertesvigt
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, rødme, hæmatom
	Ikke almindelig	Aorta-anurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebit

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Luftveje, thorax og mediastinum*	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli[1)], interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumonitis, pleuraeffusion[1)]
	Sjælden	Lungefibrose[1)]
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[1)]
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatit, reaktivering af hepatitis B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ikke kendt	Leversvigt[1)]
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (inklusive palmoplantar pustuløs psoriasis) [1)], urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasis, hyperhidrose, alopeci[1)], pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnsons syndrom[1)], angioødem[1)], kutan vaskulitis[1)], lichenoid hudreaktion[1)]
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer[1)]
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[1)]
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi[1)]
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulations- og blødningssystemet (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse[2)]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

* yderligere information findes andre steder i pkt. 4.3, 4.4 og 4.8
** inklusive åbne forlængelsesstudier
[1)] inklusive spontane rapporter
[2)] 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 anti-inflammatoriske virkning.

Hidrosadenitis suppurativa

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

Uveitis

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

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 adalimumab, 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 adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrol-behandlede patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinuitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, kokcidioimykose, pneumocystis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulosetilfælde 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 adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopatirelateret artrit). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 58,4 patientår.

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

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede åbne opfølgningsstudier 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 erfaring efter markedsføring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit, rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patient-behandlingsår. Den 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).

Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter i behandling med adalimumab (se punk 4.4).

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galdeveje

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,6 % af de kontrol-behandlede patienter.

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 0,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrol-behandlede patienter.

Der forekom ingen ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN i fase 3-studier af adalimumab hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

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

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitligt behandlingtid på 166,5 dage for patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning ≥ 3 × ULN hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N = 93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N = 31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver uge (N = 32) efter induktionsdosering tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 30), forekom ALAT-stigninger ≥ 3 X 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 rapporter efter markedsføring om leversvigt samt mindre alvorlige leverlidelser, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatit, inklusive autoimmun hepatit, hos patienter, som får adalimumab.

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

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

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, *Tumour Necrosis Factor alpha* (TNF-α)-hæmmende midler. ATC-kode: L04AB04

Imraldi er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erytrocytsænkningshastighed (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 adalimumab-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med adalimumab.

Efter behandling med adalimumab 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 ekspression af inflammatoriske markørere i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNFα-

ekspression. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne med reumatoid artrit

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

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 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 effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 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 adalimumab blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

RA-studie III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 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 adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemførst de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab/MTX blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

RA-studie IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 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 adalimumab 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 adalimumab 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, adalimumabmonoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskader ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50-respons i uge 52. 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 adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 8.

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

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

[a] RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger
[b] 40 mg adalimumab givet hver anden uge
[c] MTX = methotrexat
**p < 0,01, adalimumab *over for* placebo
- Ikke relevant

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

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

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

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

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

Respons	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	p-værdi[a]	p-værdi[b]	p-værdi[c]
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

[a]p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test.
[b]p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[c]p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-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 adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 154 patienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 patienter (74,7 %) ACR 50-respons og 102 patienter (60 %) ACR 70-respons**.**

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p < 0,001) og adalimumab-monoterapi (p < 0,001) 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 adalimumab-monoterapi eller adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit 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 adalimumab-/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 adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af mTSS fra *baseline* på 0,5 eller mindre. Efter 10 år, blev 79 af 207 patienter, som oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab 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/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95 % konfidensinterval[b])	p-værdi
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN[d] score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] methotrexat
[b] 95 % konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab
[c] Baseret på ranganalyse
[d] Ledspalteforsnævring

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

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

	MTX N = 257 (95 % konfidens-interval)	Adalimumab N = 274 (95 % konfidens-interval)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95 % konfidens-interval)	p-værdi[a]	p-værdi[b]	p-værdi[c]
Total Sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
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

[a] p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[b] p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[c] p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab-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 adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, p< 0,001) og adalimumab-monoterapi (henholdsvis 50,7 %, p< 0,002 og 44,5 %, p< 0,001).

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat-monoterapi, adalimumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved år 10 i modificeret Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for

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

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med 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 adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi *versus* methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi efter 52 uger. Effekten 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

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

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

I Psoriasis-studie II (CHAMPION) blev adalimumabs 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 adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) i 16 uger. Der er ingen tilgængelige data, som sammenligner behandling med adalimumab *versus* methotrexat i mere end 16 uger. Patienter, som fik methotrexat, og som opnåede et ≥ 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 adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

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

Tabel 12
Ps-studie I (REVEAL) – effektresultater ved uge 16

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

[a] Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation
[b] p < 0,001; Adalimumab *versus* placebo

Tabel 13
Ps-studie II (CHAMPION) – effektresultater ved uge 16

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

[a] p < 0,001; adalimumab *versus* placebo
[b] p < 0,001; adalimumab *versus* methotrexat
[c] p < 0,01; adalimumab *versus* placebo
[d] p < 0,05; adalimumab *versus* 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 adalimumab (p< 0,001). 38 % (25/66) og 55 % (36/66) af de patienter, som mistede tilstrækkeligt respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det åbne forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

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

I alt 347 stabile respondenter 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 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 adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 71 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af de patienter, som fik adalimumab opnået PGA "*clear*" eller "*almost clear*" for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % *versus* 4,3 % [p = 0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben adalimumab-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 14). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA≥ 10 % (60 % af patienterne) og BSA< 10 % og ≥ 5 % (40 % af patienterne)).

Tabel 14
Ps-studie IV – effektresultater ved uge 16, 26 and 52

Endepunkter	Uge 16 Placebo-kontrolleret		Uge 26 Placebo- kontrolleret		Uge 52 Åbent
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F clear/minimal og ≥ 2-grader forbedring (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Procent ændring i total fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001; adalimumab *versus* placebo

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

Hidrosadenitis suppurativa hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et 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 adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller

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

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

Patienter, som deltog i HS-studierne I og II, var kvalificerede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor adalimumab 40 mg blev givet hver uge. Gennemsnitlig eksponering i hele adalimumab-populationen 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 "*Hidrosadenitis 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 adalimumab 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 15) ved uge 12. Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

Tabel 15
Effektresultater ved uge 12, HS-studie I og II

	HS-studie I		**HS-studie II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg ugentlig**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg ugentlig**
Hidrosadenitis suppurativa clinical respons (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % 84eduction af hudsmerter[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0{,}05$, ***$p < 0{,}001$; adalimumab *versus* placebo
[a] Blandt alle randomiserede patienter
[b] Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved *baseline*, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig

Behandling med adalimumab 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Ca. dobbelt så mange patienter i placebo-gruppen som i adalimumab-gruppen oplevede forværring af abscesser (henholdvis 23,0 % *vs* 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdvis 30,0 % *vs.* 13,9 %) i de første 12 uger af HS-studierne 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-studierne I og II), globale patienttilfredshed med lægemiddelbehandlingen målt ved "*Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*" (TSQM; HS-studierne I og II) og fysisk helbred målt ved "*physical component summary score*" af SF-36 (HS-studie I).

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

Tabel 16
Andel af patienter[a], som opnåede HiSCR[b] ved uge 24 og 36 efter omlægning af behandling ved uge 12 fra ugentlig adalimumab

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

[a] Patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentligt efter 12 ugers behandling
[b] Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som ikke-responderende

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

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

Crohns sygdom hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 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 adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære ikke-responderende patienter 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 ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

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

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

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

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af andelene for adalimumab *vs*. placebo
* p < 0,001
** p < 0,01

Der sås sammenlignelige 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 18. 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 18
Vedligeholdelse af klinisk remission og respons
(procentdel af patienter)

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

* p< 0,001 for adalimumab *vs*. placebo parvise sammenligninger af andelene
** p< 0,02 for adalimumab *vs*. placebo parvise sammenligninger af andelene
[a] Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i adalimumab vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af 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 responderende patienter (se pkt. 4.2).

117/276 patienter fra CD-studie I og 272/777 patienter fra CD-studierne II og III blev fulgt gennem mindst 3 års åben-label adalimumab-behandling. Henholdsvis 88 og 189 patienter forsatte med at være i klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdvis 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 adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Uveitis hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og effekt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektiøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet.
Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var 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 læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC), grad af glaslegemesløring (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 adalimumab.

Klinisk respons

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

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

Analyse behandling	N	Behandlings-svigt N (%)	Median tid til behandlingssvigt (måneder)	HR[a]	CI 95 % for HR	p-værdi[b]
Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i studie UV I Primær analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	<0,001
Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i studie UV II Primær analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39;0,84	0,004

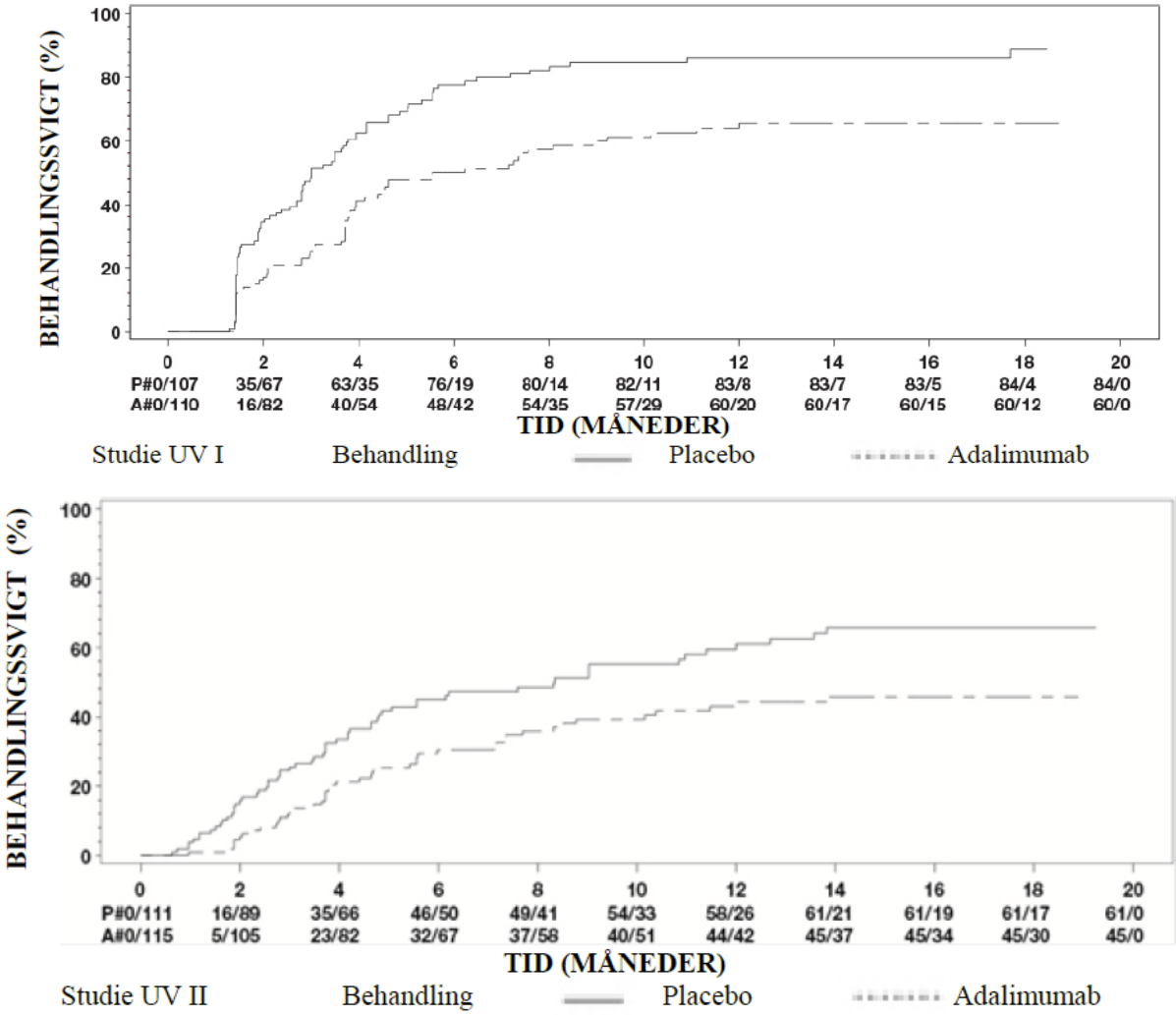
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censoreret på tidspunktet for frafald.

[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 1: Kaplan-Meier-kurver opsummerende 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# = adalimumab (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 effektanalyse. 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 ≤ 0,5+, VH grad ≤ 0,5+) med en samtidig steroiddosis ≤ 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 utilstrækkelig respons på adalimumab-behandling.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA I

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

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

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

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m^2 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 ≥ 30 % i forhold til *baseline* af ≥ 3 ud af 6 pædiatrisk ACR-hovedkriterier, ≥ 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 21
Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet

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

[a] Pædiatrisk ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabs 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 adalimumab 24 mg/m^2 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 NSAID.

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 adalimumab gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

Entesopatirelateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopatirelateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m^2 legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m^2 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 adalimumab-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 adalimumab-gruppen, som forblev i studiet. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesopatirelateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR 70-respons.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*physician global assessment)* ≥ 4 eller > 20 % BSA (*body surface area)*-involvering eller > 10 % BSA-involvering med meget tykke læsioner eller PASI (*psoriasis area and severity index)* ≥ 20 eller ≥ 10 med klinisk relevante manifestioner i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

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

Tabel 22
Effektresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

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

[a] MTX = methotrexat
[b] p 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Hidrosadenitis suppurativa hos unge

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på den demonstrerede virkning og eksponering-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

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling med doser afhængige af legemsvægt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) er undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet 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 23.

Tabel 23
Vedligeholdelsesregime

Patientvægt	Lav-dosis	Standard-dosis
< 40 kg	10 mg hver anden uge	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	20 mg hver anden uge	40 mg hver anden uge

Effekt-resultater

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

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

Tabel 24
Pædiatrisk CD-studie
PCDAI klinisk remission og respons

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

* p-værdi for sammenligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

Tabel 25
Pædiatrisk CD-studie
Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remisssion af fistler

	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge	**Lav-dosis 20/10 mg hver anden uge**	**p-værdi[1]**
Seponering af kortikosteroider	**N = 33**	**N = 38**	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering af immunmodulerende midler[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Uge 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remission af fistler[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Uge 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uge 52,	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-værdi for sammeligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.
[2] Immunmodulerende lægemidler kunne kun seponeres ved eller efter uge 26 efter investigators skøn, hvis patienten opfyldte det kliniske respons-kriterium
[3] 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.

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet 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 adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, der havde klinisk respons ifølge Partiel Mayo-score (PMS; defineret som et fald i PMS ≥ 2 points og ≥ 30 % fra *baseline*), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at få placebo, men de blev ikke inkluderet i den bekræftende 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 ≤ 2 og ingen individuel subscore > 1) ved uge 8 og klinisk remission ifølge FMS (fuld Mayo-score) (defineret som en Mayo-score ≤ 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 adalimumab-induktionsgrupper er vist i tabel 26.

Tabel 26
Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

	Adalimumab[a] maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[c] Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6
Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet

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

Tabel 27
Virkningsresultater ved 52 uger

	Adalimumab[a] maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	**Adalimumab[b] maksimalt 40 mg hver uge** 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 PMSremission ved uge 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos patienter med PMSrespons ved uge 8[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (makismalt 40 mg) hver anden uge
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge
[c] Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved *baseline*
Note: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være ikke-responderende patienter for uge 52-endepunkter

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

Tabel 28
Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[c] Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge
Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6
Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne
Note 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være ikke-responderende patienter for uge 52-endepunkter

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

Livskvalitet

Der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer fra *baseline* i scorer for IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for pårørende for de grupper, der blev behandlet med adalimumab. Der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i højdevækst for de grupper, der blev behandlet med adalimumab, og der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i kropsmasseindeks (BMI) for patienter på den høje vedligeholdelsesdosis på naksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uge.

Pædiatrisk uveitis

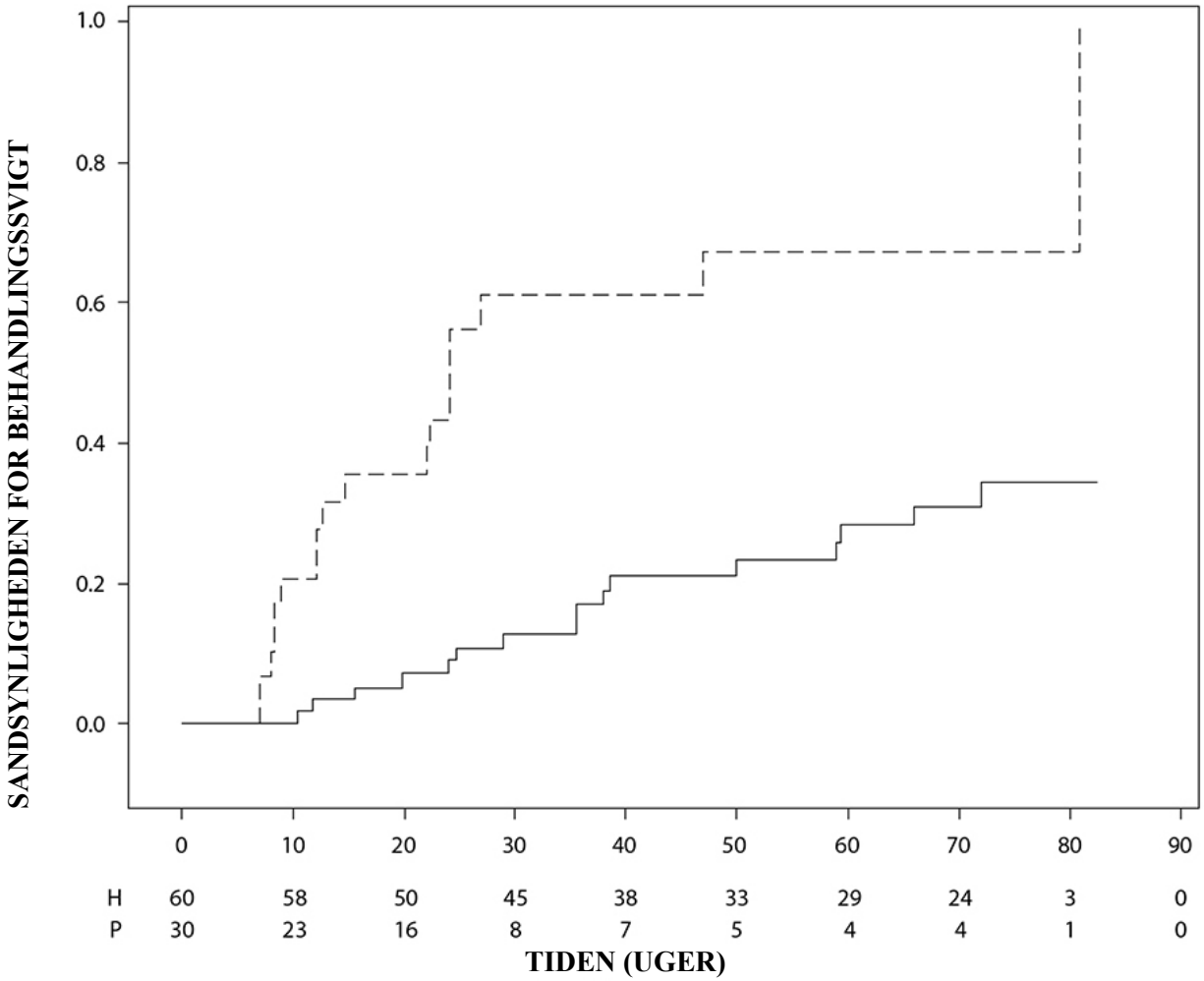
Adalimumabs sikkerhed og virkning undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektiøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo 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



Behandling — — — — Placebo ——— Adalimumab

Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko); H = Adalimumab (Antal med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter administration af 24 mg/m^2 (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-

serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) 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^2, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m^2 (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med entesopatirelateret 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 for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

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

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 entesopatirelateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var 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 og fik 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 laveste (±SD) adalimumab-koncentration 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 ugentligt, var den gennemsnitlige (±SD) serum-koncentration af adalimumab 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg ugentligt) og 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg ugentligt) 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 entesopatirelateret 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.

<u>Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population</u>
Der er fundet en sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50 respons på basis af data fra kliniske studier i patienter med JIA (pJIA og ERA). Den tilsyneladende plasmakoncentation 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).

Voksne

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne 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 rheumatoid 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 *steady state* dal-koncentration af adalimumab 5 µg/ml under monoterapibehandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa blev der med en dosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg 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.

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

Efter subkutan administration af en legemsvægtbaseret dosering på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige dal-koncentration af adalimumab i serum ved *steady state* 5,01 ± 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*.

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).

Elimination

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

Nedsat lever- og nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Et embryoføtalt udviklingstoksicitets-/perinatalt udviklings-studie 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

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Sorbitol
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

1 pakning med 2 æsker, der hver indeholder:
1 hætteglas (0,8 ml steril opløsning), 1 tom steril injektionssprøjte, 1 kanyle, 1 hætteglasadapter og 2 spritservietter

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. august 2017
Dato for seneste fornyelse: 29. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldte 0,4 ml enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldte 0,4 ml enkeltdosis pen indeholder 40 mg adalimumab.

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder ingen hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (Injektionsvæske)
Klar til opaliserende, farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Imraldi i kombination med methotrexat er indiceret til:

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

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

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

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Imraldi 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 (DMARD). Imraldi kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerance over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtmæssig (for virkning ved monoterapi, se pkt 5.1). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

Entesopatirelateret artrit

Imraldi er indiceret til behandling af aktiv entesopatirelateret 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 spondyloartritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS

Imraldi er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aksial spondyloartritis 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-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

Psoriasisartrit

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

Adalimumab 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

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Imraldi 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)

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

Crohns sygdom

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi er indiceret til behandling af voksne med non-infektiøs 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

Imraldi er indiceret til behandling af pædiatrisk kronisk non-infektiøs 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 Imraldi bør initieres og superviseres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af de sygdomme, som Imraldi er indiceret til. Før initiering af behandling med Imraldi rådes øjenlæger til at rådføre sig med en passende specialist (se pkt. 4.4). Patienter i Imraldi-behandling skal have udleveret Patientkortet.

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis af Imraldi 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 Imraldi.

Der kan fortsættes med glukokortikoider, salicylater, non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller analgetiske lægemidler under behandling med Imraldi. Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende kombination med andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler end methotrexat.

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

Behandlingsafbrydelse

Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen, for eksempel før operation, eller hvis der forekommer alvorlige infektioner.

Tilgængelige data tyder på, at genopstart af adalimumab efter doseringsindstilling i 70 dage eller længere resulterede i et klinisk respons i samme størrelsesorden og med samme sikkerhedsprofil som før behandlingsafbrydelsen.

Ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS og psoriasisartrit

Den anbefalede dosis af Imraldi til patienter med ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis 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 Imraldi-dosis til voksne patienter er en startdosis på 80 mg subkutant, efterfulgt af 40 mg subkutant 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 øgning af 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.

Hidrosadenitis suppurativa

Det anbefalede Imraldi 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 en 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 Imraldi-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under Imraldi-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 Imraldi 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).

Crohns sygdom

Det anbefalede Imraldi 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 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 som subkutan injektion. Alternativt, kan Imraldi gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Imraldi, 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 overenstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

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

Colitis ulcerosa

Det anbefalede Imraldi 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 40 mg-injektioner på én dag). Efter induktionsbehandlingen er den anbefalede dosis 40 mg subkutant hver anden uge.

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overenstemmelse med kliniske retningslinjer.

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

Uveitis

Den anbefalede Imraldi-dosis til voksne patienter med uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med Imraldi alene. Behandling med Imraldi 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 Imraldi-behandling.

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

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen findes kun som en 40 mg-dosis. Det er derfor ikke muligt at anvende Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen til administration til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld 40 mg-dosis. Hvis der er behov for en alternativ dosis, skal der benyttes andre præsentationer, der giver mulighed herfor.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år

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

Tabel 1. Imraldi-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

Klinisk respons opnås normalt inden for 12 ugers behandling. Fortsat behandling bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

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

Entesopati-relateret artrit

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

Tabel 2. Imraldi-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

Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 6 år med entesopatirelateret artrit.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Tabel 3. Imraldi-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 Imraldi er indiceret, bør ovenstående vejledning for dosering og behandligsvarighed følges.

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

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

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

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

Den anbefalede Imraldi-dosis er 80 mg i uge 0, efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1 som subkutan injektion.

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

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

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

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

Crohns sygdom hos børn

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

Tabel 4. Imraldi-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom

Patient vægt	Induktionsdosering	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2 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: • 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 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: • 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Tabel 5. Imraldi-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4*
< 40 kg	• 80 mg ved uge 0 (givet som to 40 mg injektioner på én dag) og • 40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)	• 40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg ved uge 2 (givet som to 40 mg injektioner på én dag)	• 80 mg hver anden uge

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

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

Psoriasisartrit og aksial spondyloartritis inklusive ankyloserende spondylitis

Det er ikke relevant at anvende adalimumab hos den pædiatriske population til indikationerne ankyloserende spondylitis og psoriatrisartrit.

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 6. Imraldi-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 Imraldi-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 adalimumab-induktionsdosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Administration

Imraldi administeres ved subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

En 40 mg fyldt injektionssprøjte og fyldt pen er tilgængelig til patienter til administration af en fuld dosis på 40 mg.

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 lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

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

Behandling med Imraldi 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 Imraldi overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Imraldi, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstænding diagnostisk evaluering. Administration af Imraldi 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 Imraldi 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, parasittereller virus eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionellose og pneumocystis, er blevet rapporteret hos patienter, som fik adalimumab.

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

Tuberkulose

Tuberkulose, herunder reaktivering og nye tilfælde af tuberkulose er rapporteret hos patienter, der fik adalimumab. Rapporterne indeholder tilfælde af lungetuberkulose og ekstra-pulmonal (f.eks. dissemineret) tuberkulose.

Før behandling med Imraldi 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 Imraldi-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 Imraldi startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive svampeinfektioner, er observeret hos patienter, som modtog adalimumab. 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 Imraldi 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 adalimumab (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Imraldi. 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 Imraldi, 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 Imraldi seponeres og effektiv anti-viral behandling med passende understøttende behandling initieres.

Neurologiske tilfælde

TNF-antagonister, herunder adalimumab, er i sjældne tilfælde blevet forbundet med nyt udbrud eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet, herunder dissemineret sklerose og optisk neurit og perifer demyeliniserende sygdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Lægen bør udvise forsigtighed, når behandling med Imraldi overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering af Imraldi skal

overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Imraldi og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektiøs intermediær uveitis.

Allergiske reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske studier med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maligniteter inklusive lymfomer hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Efter markedsføring 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 efter markedsføring. 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 tilfælde efter markedsføring 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 adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med adalimumab bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Imraldi, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

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

Alle patienter og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppresiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Imraldi. 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 adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Imraldi, 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 Imraldi.

Vaccinationer

Der blev observeret et lignede antistof respons på den 23-valente standard pneumokok-vaccine og den trivalente influenza virus vaccine i et studie med 226 voksne individer med reumatoid artrit, 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 adalimumab.

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

Patienter i adalimumab-behandling kan modtage samtidige vaccinationer, undtagen med levende vacciner. Administration af levende vacciner (f.eks. BCG vaccine) til spædbørn, som har været eksponeret for adalimumab *in utero*, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste adalimumab-injektion under graviditeten.

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

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

Samtidig administration af biologiske DMARD 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 DMARD (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 adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Imraldi, 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 adalimumab.

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 adalimumab forværrer eller forårsager forsnævringer.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,4 ml-dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Kombination af Imraldi og anakinra anbefales ikke (se pkt. 4.4 “Samtidig administration af biologiske DMARD eller TNF-antagonister”).

Kombination af Imraldi og abatacept anbefales ikke (se pkt. 4.4 “Samtidig administration af biologiske DMARD 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 Imraldi-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 artrit (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 ét 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 maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Prækliniske data for adalimumab om postnatal toksicitet findes ikke (se pkt. 5.3).

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

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

Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det 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 brysternærede nyfødte/spædbarn. Adalimumab 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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Adalimumab 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 idiopatiske artrit og entesopatirelateret artrit) og patienter med aksial spondyloartritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis 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 adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

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

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

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

Ved brug af adalimumab er der også rapporteret om letale og livstruende infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og tuberkulose), HBV-reaktivering 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 (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
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 bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pylonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobacterium avium complex-infektion), bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis[1)]
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benigne neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi[1)]
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom[1)], Merkelcelle karcinom (neuroendokrint karcinom i huden)[1)], Kaposis 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[1)], vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi[1)]
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormal blod-natrium, hypokalcæmi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attak[1)], tremor, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) [1)]
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[1)], 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[1)], interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, pneumonitis, pleuraeffusion[1)]
	Sjælden	Lungefibrose[1)]
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme og opkastning

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal refluks sygdom, Sjøgrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation[1)]
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatit reaktivering af hepatitis B[1)], autoimmun hepatit[1)]
	Ikke kendt	Leversvigt[1)]
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (inklusive palmoplantar pustuløs psoriasis) [1)], urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasis, hyperhidrose, alopeci[1)], pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme[1)], Stevens-Johnsons syndrom[1)], angioødem[1)], kutan vaskulitis[1)], lichenoid hudreaktion[1)]
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer[1)]
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[1)]
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi[1)]
	Ikke almindelig	Inflammation

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulations- og blødningssystemet (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse[2)]
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
[1)] inklusive spontane rapporter
[2)] 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 anti-inflammatoriske virkning.

Hidrosadenitis suppurativa

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

Uveitis

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

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 adalimumab, 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 adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinuitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, kokcidioimykose, pneumocytis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulosetilfælde 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 adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatiske artrit og entesopatirelateret artrit). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis 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 adalimumab-behandlede patienter *mod* en hyppighed på 6,3 (3,4-11,8) pr. 1.000 patientår blandt 3.444 kontrolpatienter (gennemsnitlig varighed af behandlingen var 4,0 måneder for adalimumab og 3,8 måneder for de kontrol-behandlede patienter). Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af ikke-melanom hudkræft var 8,8 (6,0-13,0) pr. 1.000 patientår blandt adalimumab-behandlede patienter og 3,2 (1,3-7,6) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hos disse hudkræfttilfælde forekom planocellulært karcinom med en hyppighed (95 % konfidensinterval) på 2,7 (1,4-5,4) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne. Hyppigheden (95 % konfidensinterval) af lymfomer var 0,7 (0,2-2,7) pr. 1.000 patientår blandt de adalimumab-behandlede patienter og 0,6 (0,1-4,5) pr. 1.000 patientår blandt kontrolpatienterne.

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede åbne opfølgningsstudier 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 patientår. 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 erfaring efter markedsføring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit, rapporteret en hyppighed af maligniteter på cirka 2,7 pr. 1.000 patient-behandlingsår. Den rapporterede hyppighed af ikke-melanom hudkræft og lymfomer er henholdsvis cirka 0,2 og 0,3 pr. 1.000 patientbehandlingsår (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter i behandling med adalimumab (se punk 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 adalimumab-behandlede patienter og 8,1 % af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistoftitere ved *baseline* positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med adalimumab i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede lupus nefrit eller symptomer i centralnervesystemet.

Bivirkninger i lever og galdeveje

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og 1,6 % af de kontrol-behandlede patienter.

I kontrollerede fase 3-studier med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit i alderen fra 4 til 17 år og hos patienter med entesopatirelateret artrit i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat. Der forekom ingen ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenile idiopatisk artrit, som var fra 2 til < 4 år.

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 0,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og 0,9 % af de kontrol-behandlede patienter.

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrol-behandlede patienter.

Der forekom ingen ALAT-stigninger ≥ 3 × ULN i fase 3-studier af adalimumab hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis.

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

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitligt behandlingtid på 166,5 dage for patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning ≥ 3 × ULN hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N = 93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N = 31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver uge (N = 32) efter induktionsdosering tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N = 30), forekom ALAT-stigninger ≥ 3 X 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 rapporter efter markedsføring om leversvigt samt mindre alvorlige leverlidelser, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatit, inklusive autoimmun hepatit, hos patienter, som får adalimumab.

<u>Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin</u>

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

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsupprimerende midler, *Tumour Necrosis Factor alpha* (TNF-α)-hæmmende midler. ATC-kode: L04AB04

Imraldi er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erytrocytsænkningshastighed (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 adalimumab-administration. Hæmatologiske tegn på kronisk inflammation forbedredes sædvanligvis hos patienter behandlet med adalimumab.

Efter behandling med adalimumab 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 ekspression af inflammatoriske markørere i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNFα-ekspression. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

Adalimumab er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid artrit studier. Adalimumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblindede og velkontrollerede studier. Nogle patienter blev behandlet i op til 120 måneder. Smerter ved injektionsstedet i forbindelse med adalimumab 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 ≥ 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 effekt, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 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 adalimumab blev givet ved subkutan injektion hver anden uge med placebo i de øvrige uger eller hver uge i 26 uger; placebo blev givet hver uge i samme periode. Ingen andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler blev tilladt.

RA-studie III evaluerede 619 patienter, der var ≥ 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 adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemførst de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab/MTX blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

RA-studie IV vurderede primært sikkerheden hos 636 patienter, der var ≥ 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, hydroxychloroquine, sulfasalazin og/eller guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

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

RA-studie VI og VII evaluerede hver 60 patienter ≥ 18 år med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. De inkluderede patienter var enten nuværende brugere af adalimumab 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 adalimumab 40 mg/0,8 ml. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt dosis adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 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 adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 8.

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

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

[a] RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger
[b] 40 mg adalimumab givet hver anden uge
[c] MTX = methotrexat
**p < 0,01, adalimumab *over for* placebo
- Ikke relevant

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

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

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

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

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

Respons	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	p-værdi[a]	p-værdi[b]	p-værdi[c]
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

[a]p-værdi for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[b]p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[c]p-værdi for den parvise sammenligning af adalimumab-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 adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 170 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 154 patienter (90,6 %) ACR 20-respons, 127 patienter (74,7 %) ACR 50-respons og 102 patienter (60 %) ACR 70-respons.

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi (p < 0,001) og adalimumab-monoterapi (p < 0,001) 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 adalimumab-monoterapi eller adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit 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 adalimumab-/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 adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af mTSS fra *baseline* på 0,5 eller mindre. Efter 10 år, blev 79 af 207 patienter, som oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab 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/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95 % konfidensinterval[b])	p-værdi
Total Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN[d] score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] methotrexat
[b] 95 % konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab
[c] Baseret på ranganalyse
[d] Ledspalteforsnævring

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

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

	MTX N = 257 (95 % konfidens-interval)	Adalimumab N = 274 (95 % konfidens-interval)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95 % konfidens-interval)	p-værdi[a]	p-værdi[b]	p-værdi[c]
Total Sharp score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
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

[a] p-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[b] p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test
[c] p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab-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 adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8 % og 61,2 %) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4 % og 33,5 %, p< 0,001) og adalimumab-monoterapi (henholdsvis 50,7 %, p< 0,002 og 44,5 %, p< 0,001).

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat-monoterapi, adalimumab-monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved år 10 i modificeret Total Sharp Score 10,8, 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 %.

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som

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

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med 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 adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi *versus* methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi efter 52 uger. Effekten 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 adalimumab 40 mg/0,8 ml og adalimumab 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 spondyloartritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blinde placebo-kontrollerede 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. 79 (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 adalimumab 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner (n = 215, 54,7 %), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12 eller 16 eller 20, fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som ikke-responderende i de dobbeltblindede statistiske analyser.

I det største AS-studie I med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (tabel 12).

Tabel 12
Effektrespons i placebo-kontrolleret AS-studie I
reduktion af tegn og symptomer

Respons	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS[a] 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[b] 50		
Uge 2	4 %	20 %***
Uge 12	16 %	45 %***
Uge 24	15 %	42 %***

***,** Statistisk signifikant ved p < 0,001, < 0,01 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo ved uge 2, 12 og 24
[a] Assessment in Ankylosing Spondylitis
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant større forbedringer ved uge 12, som blev opretholdt frem til uge 24 i både SF 36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

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

Aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS

Adalimumab sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studier hos patienter med non-radiografisk aksial spondyloartritis (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 adalimumab.

Studie nr-axSpA I

I Studie nr-axSpA I blev adalimumab 40 mg hver anden uge vurderet hos 185 patienter i et randomiseret, 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] var 6,4 for patienter i behandling med adalimumab og 6,5 for patienter i placebo-armen), som havde haft utilstrækkeligt respons på eller var intolerante over for ≥ 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 adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge i op til

yderligere 144 uger. Resultaterne i uge 12 viste statististisk signifikante forbedringer på tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos patienter i behandling med adalimumab sammenlignet med placebo (tabel 13).

Tabel 13
Effekt-respons i placebo-kontrolleret studie nr-axSpA I

Dobbelt-blind respons ved uge 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delvis remission	5 %	16 %***
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS inaktiv sygdom	4,0	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakaleddene[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI rygsøjlen[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Assessments of Spondyloarthritis International Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] gennemsnitlig ændring fra *baseline*
[e] N = 91 placebo og N = 87 adalimumab
[f] høj følsomhed C-reaktivt protein (mg/l)
[g] N = 73 placebo og N = 70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] N = 84 placebo og adalimumab
[j] N = 82 placebo og N = 85 adalimumab
***, **, * Statistisk signifikant ved henholdvis p < 0,001; < 0,01 og < 0,05 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo

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

Hæmning af inflammation

Hos patienter i adalimumab-behandling blev signifikant forbedring af tegn på inflammation, målt ved hs-CRP og MRI af både sakroiliakaleddene og rygsøjlen, opretholdt frem til henholdvis 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. Adalimumab 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.

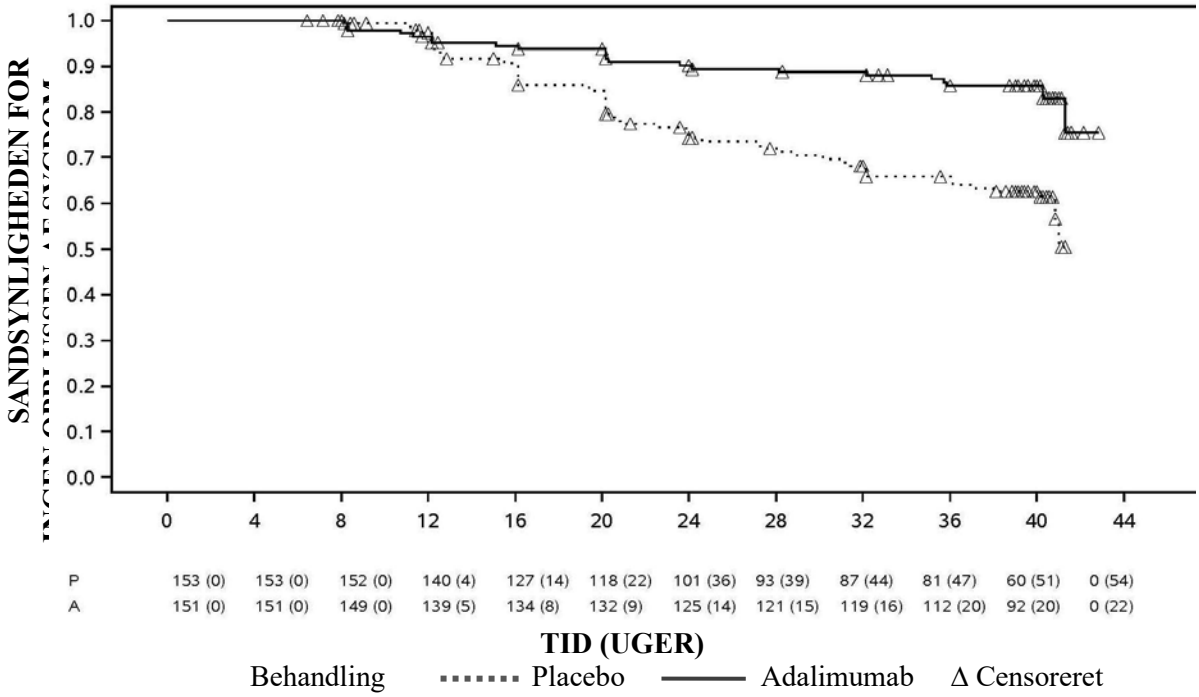
Studie nr-axSpA II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0), som havde utilstrækkeligt respons på ≥ 2 NSAID, eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAID deltog i den åbne periode af studie nr-axSpA II, hvor de fik adalimumab 40 mg hver anden uge i 28 uger. Disse patienter havde også objektive tegn på inflammation i sakroiliakaleddene eller rygsøjlen ved MRI eller forhøjet hs-CRP. Patienter, som opnåede vedvarende remission i mindst 12 uger (N = 305) (ASDAS < 1,3 ved uge 16, 20, 24, og 28) i den åbne periode,

blev herefter randomiseret til at modtage enten fortsat behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge (N = 152) eller placebo (N = 153) i yderligere 40 uger i den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode (total studie varighed 68 uger). Patienter, der fik opblussen af sygdommen i den dobbeltblindede periode, fik lov til at få rescue-behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge i mindst 12 uger.

Studiets primære effektmål var andelen af patienter uden opblussen af sygdommen ved uge 68. Opblussen af sygdom blev defineret som ASDAS ≥ 2,1 ved to på hinanden følgende besøg med fire ugers mellemrum. En større del af patienterne på adalimumab 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 = adalimumab (antal med risiko (opblussen af sygdom)).

Blandt de 68 patienter, som havde opblussen af sygdom i gruppen, som var allokeret til seponering af behandling, fuldførte 65 patienter 12 ugers rescue-behandling med adalimumab, ud af hvilke 37 (56,9%) genvandt remission (ASDAS < 1,3) 12 uger efter genstart af behandling i den åbne periode.

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

Tabel 14
Effekt respons i den placebokontrollerede periode af studie nr-axSpA II

Dobbelt-blind respons ved uge 68	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] delvis remission	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] inaktiv sygdom	33,3%	57,2%***
Delvis opblussen af sygdom[d]	64,1%	40,8%***

[a] Assessment of SpondyloArthritis international Society
[b] Baseline er defineret som åben periode baseline, når patienterne har aktiv sygdom
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Delvis opblussen af sygdom er defineret som ASDAS ≥ 1,3 men < 2,1 ved 2 på hinanden følgende besøg
***, ** Statistisk signifikant ved p < 0,001 og < 0,01, henholdvis, ved alle sammenligninger af adalimumab og placebo

Psoriasisartrit

Adalimumab 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 methorexat. 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 adalimumab blev administreret hver anden uge.

Der foreligger utilstrækkelig evidens for virkningen af adalimumab hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis-artropati, da kun få patienter er blevet undersøgt.

Tabel 15
ACR-respons i placebokontrollerede psoriasisartrit-studier
(procentdel af patienter)

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

*** p < 0,001 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo
* p < 0,05 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo
- 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 adalimumab eller placebo, og ved uge 48, hvor alle patienterne fik åben adalimumab. Der blev anvendt en modificeret Total Sharp-score (mTSS), som medtog distale interfalangealled (dvs. ikke identisk med den TSS, som anvendes ved reumatoid artritis).

Sammenlignet med placebo reducerede adalimumab progressionshastigheden, hvormed de perifere led destrueres, målt ved ændring i mTSS fra *baseline* (gennemsnit + SD) 0,8 ± 2,5 i placebogruppen (ved uge 24) sammenlignet med 0,0 ± 1,9 i adalimumab-gruppen (ved uge 48) ($p < 0,001$).

Af de forsøgspersoner, som blev behandlet med adalimumab uden at vise radiografisk progression fra *baseline* til uge 48 (n = 102), viste 84 % fortsat ingen radiografisk progression i løbet af de 144 ugers behandling. Patienter, der blev behandlet med adalimumab, viste en statistisk signifikant forbedring i den fysiske funktion, målt ved hjælp af HAQ og *Short Form Health Survey* (SF 36), sammenlignet med placebo ved uge 24. Den forbedrede fysiske funktion fortsatte i den åbne forlængelse frem til uge 136.

Psoriasis

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis (≥ 10 % BSA-involverering og PASI ≥ 12 eller ≥ 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. Adalimumabs sikkerhed og virkning er også blevet undersøgt i et randomiseret dobbelt-blindet studie (Psoriasis-studie III) med voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og samtidig psoriasis på hænder og/eller fødder, som var kandidater til systemisk behandling.

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

I Psoriasis-studie II (CHAMPION) blev adalimumabs 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 adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) i 16 uger. Der er ingen tilgængelige data, som sammenligner behandling med adalimumab *versus* methotrexat i mere end 16 uger. Patienter, som fik methotrexat, og som opnåede et ≥ 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 adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

I Psoriasis-studie I og II var det primære endepunkt den andel af patienterne, som opnåede et PASI 75-respons i forhold til *baseline* ved uge 16 (se tabel 16 og 17).

Tabel 16
Ps-studie I (REVEAL) - effektresultater ved uge 16

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

[a] Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation
[b] p < 0,001; Adalimumab *versus* placebo

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

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

[a] p < 0,001; adalimumab *versus* placebo
[b] p < 0,001; adalimumab *versus* methotrexat
[c] p < 0,01; adalimumab *versus* placebo
[d] p < 0,05; adalimumab *versus* 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 adalimumab (p< 0,001). 38 % (25/66) og 55 % (36/66) af de patienter, som mistede tilstrækkeligt respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det åbne forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

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

I alt 347 stabile respondenter 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 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) 0g 37,8 % (132/349) af patienterne PASI 75-respons ved henholdsvis uge 12 og 24.

Psoriasis-studie III (REACH) sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 71 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af de patienter, som fik adalimumab opnået PGA "*clear*" eller "*almost clear*" for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % *versus* 4,3 % [p = 0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo 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 adalimumab-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).

Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA≥ 10 % (60 % af patienterne) og BSA< 10 % og ≥5 % (40 % af patienterne)).

Tabel 18
Ps-studie IV - effektresultater ved uge 16, 26 og 52

Endepunkter	Uge 16 Placebo-kontrolleret		Uge 26 Placebo- kontrolleret		Uge 52 Åbent
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F clear/minimal og ≥2-grade forbedring (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Procent ændring i total fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001; adalimumab *versus* placebo

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

Hidrosadenitis suppurativa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et 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 adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B

til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt adalimumab 40 mg hver uge i periode B.

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

Patienter, som deltog i HS-studie I og II, var kvalificerede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor adalimumab 40 mg blev givet hver uge. Gennemsnitlig eksponering i hele adalimumab-populationen 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 "*Hidrosadenitis 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 adalimumab 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 adalimumab havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

Tabel 19
Effektresultater ved uge 12, HS-studie I og II

	HS-studie I		**HS-studie II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg ugentlig**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg ugentlig**
Hidrosadenitis suppurativa clinical respons (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % reduktion af hudsmerter[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0{,}05$, ***$p < 0{,}001$; adalimumab *versus* placebo
[a] Blandt alle randomiserede patienter
[b] Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved *baseline*, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig

Behandling med adalimumab 40 mg hver uge reducerede risikoen for forværring af abscesser og suppurerende fistler signifikant. Ca. dobbelt så mange patienter i placebo-gruppen som i adalimumab-gruppen oplevede forværring af abscesser (henholdvis 23,0 % *vs.* 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdvis 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 adalimumab 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (se tabel 20).

Tabel 20
Andel af patienter[a], som opnåede HiSCR[b] ved uge 24 og 36 efter omlægning af behandling ved uge 12 fra ugentlig adalimumab

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

[a] Patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling
[b] Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som ikke-responderende

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

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

Crohns sygdom

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blinde, placebo-kontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 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 adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære ikke-responderende patienter 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 ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

Tabel 21 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

Tabel 21
Induktion af klinisk remission og respons
(procentdel af patienter)

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

Alle p-værdier er parvise sammenligninger af andelene for adalimumab *vs*. placebo
* p < 0,001
** p < 0,01

Der sås sammenlignelige 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
(procentdel af patienter)

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

* p< 0,001 for adalimumab *vs*. placebo parvise sammenligninger af andelene
** p< 0,02 for adalimumab *vs*. placebo parvise sammenligninger af andelene
[a] Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

Blandt de patienter, som ikke havde respons i uge 4, responderede 43 % af patienterne i adalimumab vedligeholdelsesbehandling ved uge 12 sammenlignet med 30 % af 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 responderende patienter (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 forsatte med at være i klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdvis 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 adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Colitis ulcerosa

Sikkerhed og effekt af gentagne doser af adalimumab 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 placebo-kontrollerede studier.

I studie UC-I blev 390 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2, eller 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge adalimumab-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score $\leq$ 2 med ingen subscore > 1) blev vurderet i uge 8.

I studie UC-II fik 248 patienter 160 mg adalimumab i uge 0, 80 mg i uge 2 og derefter 40 mg hver anden uge. 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 adalimumab, 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 adalimumab-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 del af patienter)

	Placebo	**Adalimumab 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 ≥ 90 dage[a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Uge 8 og 52		
Vedligeholdt respons	12 %	24 %**
Vedligeholdt remission	4 %	8 %*
Vedligeholdt slimhindeheling	11 %	19 %*

Klinisk remission er Mayo-score≤ 2 uden subscore > 1;
Klinisk respons er fald fra *baseline* i Mayo score på≥ 3 point og≥ 30 % samt et fald i rektal blødning-subscore [RBS] på≥ 1 eller en absolut RBS på 0 eller 1;
* p< 0,05 for adalimumab *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene
** p< 0,001 for adalimumab *versus* placebo ved parvis sammeligning af andelene
[a] 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 ≥ 90 dage ved uge 52.

Omkring 40 % af patienterne i UC-studie II havde tidligere haft mislykket anti-TNF-behandling med infliximab. Effekten af adalimumab var nedsat hos disse patienter sammelignet med anti-TNF-naive patienter. Blandt de patienter, som tidligere havde haft mislykket anti-TNF-behandling, opnåede 3 % på placebo og 10 % på adalimumab remission i uge 52.

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et 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

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

Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var 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 læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC), grad af glaslegemesløring (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 adalimumab.

Klinisk respons

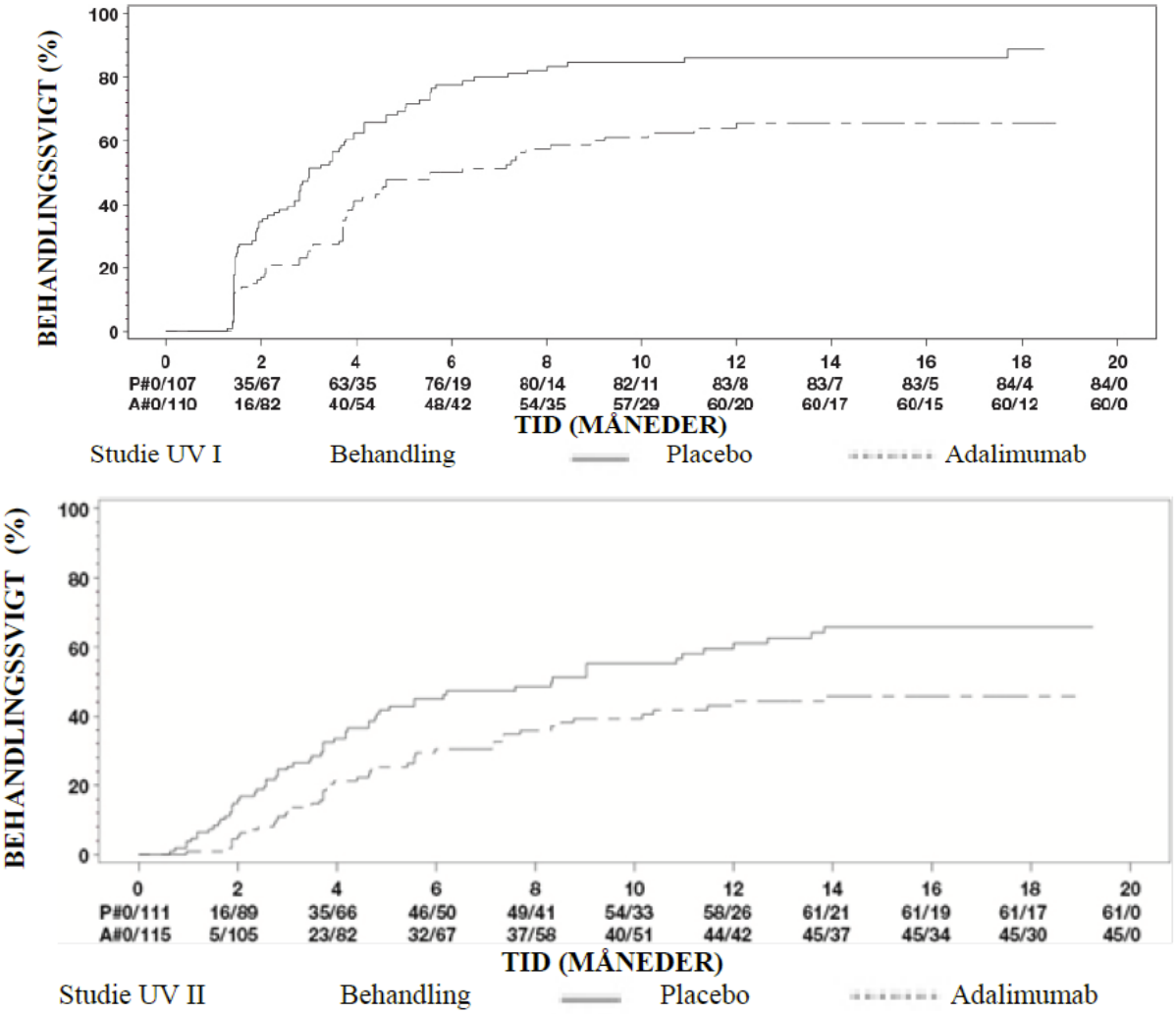
Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab *versus* patienter, som fik placebo (se tabel 24). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt *versus* placebo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

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

Analyse behandling	N	Behandlings-svigt N (%)	Median tid til behandlingssvigt (måneder)	HR[a]	CI 95 % for HR	p-værdi[b]
Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i studie UV I Primær analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36;0,70	<0,001
Tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i studie UV II Primær analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39;0,84	0,004

Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev 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 opsummerende 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# = Adalimumab (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 effektanalyse. 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 ≤ 0,5+, VH grad ≤ 0,5+) med en samtidig steroiddosis ≤ 7,5 mg pr. dag og 184 (66,7 %) 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 utilstrækkelig respons på adalimumab behandling.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) og/eller prednison (≤ 0,2 mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag). I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m^2 op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i tabel 25.

Tabel 25
Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase

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

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m^2 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 ≥ 30 % i forhold til *baseline* af ≥ 3 ud af 6 pædiatrisk ACR-hovedkriterier, ≥ 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 Fase	MTX		Uden MTX	
Åben indkøringsfase 16 uger				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Effektresultater				
Dobbeltblindet 32 uger	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Opblussen af sygdom i slutningen af de 32 uger[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Mediantid til opblussen af sygdom	> 32 uger	20 uger	> 32 uger	14 uger

[a] Pædiatrisk ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabs 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 adalimumab 24 mg/m^2 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 NSAID.

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 adalimumab gennem hele denne periode. Samlet set blev 20 patienter behandlet i 60 uger eller længere.

Entesopatirelateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopatirelateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m^2 legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m^2 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 adalimumab-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 adalimumab-gruppen, som forblev i studiet. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesopatirelateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR 70-respons.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*physician global assessment)* ≥ 4 eller > 20 % BSA (*body surface area)*-involvering eller > 10 % BSA-involvering med meget tykke læsioner eller PASI (*psoriasis area and severity index)* ≥ 20 eller ≥ 10 med klinisk relevante manifestioner i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

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

Tabel 27
Effektresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

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

[a] MTX = methotrexat
[b] p = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] p = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Hidrosadenitis suppurativa hos unge

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på den demonstrerede virkning og eksponering-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

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved induktions- og vedligeholdelsesbehandling med doser afhængige af legemsvægt (< 40 kg eller ≥ 40 kg) er undersøgt i et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet 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

Patientvægt	Lav-dosis	Standard-dosis
< 40 kg	10 mg hver anden uge	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	20 mg hver anden uge	40 mg hver anden uge

Effekt-resultater

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.

Tabel 29
Pædiatrisk CD-studie
PCDAI klinisk remission og respons

	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge N = 93	Lav-dosis 20/10 mg hver anden uge N = 95	p-værdi*
Uge 26			
Klinisk remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisk respons	59,1 %	48,4 %	0,073
Uge 52			

Klinisk remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisk respons	41,9 %	28,4 %	0,038

* p-værdi for sammenligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

Tabel 30
Pædiatrisk CD-studie
Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remisssion af fistler

	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge	**Lav-dosis 20/10 mg hver anden uge**	**p-værdi[1]**
Seponering af kortikosteroider	**N = 33**	**N = 38**	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering af immunmodulerende-midler[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Uge 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remission af fistler[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Uge 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Uge 52,	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-værdi for sammenligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.
[2] Immunmodulerende lægemidler kunne kun seponeres ved eller efter uge 26 efter investigators skøn, hvis patienten opfyldte det kliniske respons-kriterium
[3] 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.

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet 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 adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, der havde klinisk respons ifølge Partiel Mayo-score (PMS; defineret som et fald i PMS ≥ 2 points og ≥ 30 % fra *baseline*), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet

vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at få placebo, men de blev ikke inkluderet i den bekræftende 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 ≤ 2 og ingen individuel subscore > 1) ved uge 8 og klinisk remission ifølge FMS (fuld Mayo-score) (defineret som en Mayo-score ≤ 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 adalimumab-induktionsgrupper er vist i tabel 31.

Tabel 31
Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

	Adalimumab[a] maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N = 30	**Adalimumab[b, c] maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1** N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[c] Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6
Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet

Ved uge 52 blev klinisk remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8, klinisk respons ifølge FMS (defineret som et fald i Mayo-score ≥ 3 points og ≥ 30 % fra *baseline*) hos patienter med respons ved uge 8, slimhindeheling (defineret som Mayo-endoskopi-subscore ≤ 1) hos patienter med respons ved uge 8, klinisk remission ifølge FMS hos patienter med remission ved uge 8 og andelen af patienter med kortikosteroidfri remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8 vurderet hos patienter, der fik adalimumab i den dobbeltblindede dosis på maksimalt 40 mg hver anden uge (0,6 mg/kg) og vedligeholdelsesdosen på maksimalt 40 mg hver uge (0,6 mg/kg) (tabel 32).

Tabel 32
Virkningsresultater ved 52 uger

	Adalimumab[a] maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	**Adalimumab[b] maksimalt 40 mg hver uge** N = 31
Klinisk remission hospatienter 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[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (makismalt 40 mg) hver anden uge
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge
[c] Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved *baseline*
Note: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være ikke-responderende patienter for uge 52-endepunkter

Yderligere eksplorative virkningsendepunkter omfattede klinisk respons ifølge Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (defineret som et fald i PUCAI ≥ 20 points fra *baseline*) og klinisk remission ifølge PUCAI (defineret som PUCAI < 10) ved uge 8 og uge 52 (tabel 33).

Tabel 33
Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

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

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[c] Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge
Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6
Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne
Note 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være ikke-responderende patienter for uge 52-endepunkter

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

Livskvalitet

Der blev observeret klinisk betydningsfulde forbedringer fra *baseline* i scorer for IMPACT III og Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) for pårørende for de grupper, der blev behandlet med adalimumab. Der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i højdevækst for de grupper, der blev behandlet med adalimumab, og der blev observeret klinisk betydningsfulde stigninger (forbedring) fra *baseline* i kropsmasseindeks (BMI) for patienter på den høje vedligeholdelsesdosis på naksimalt 40 mg (0,6 mg/kg) hver uge.

Pædiatrisk uveitis

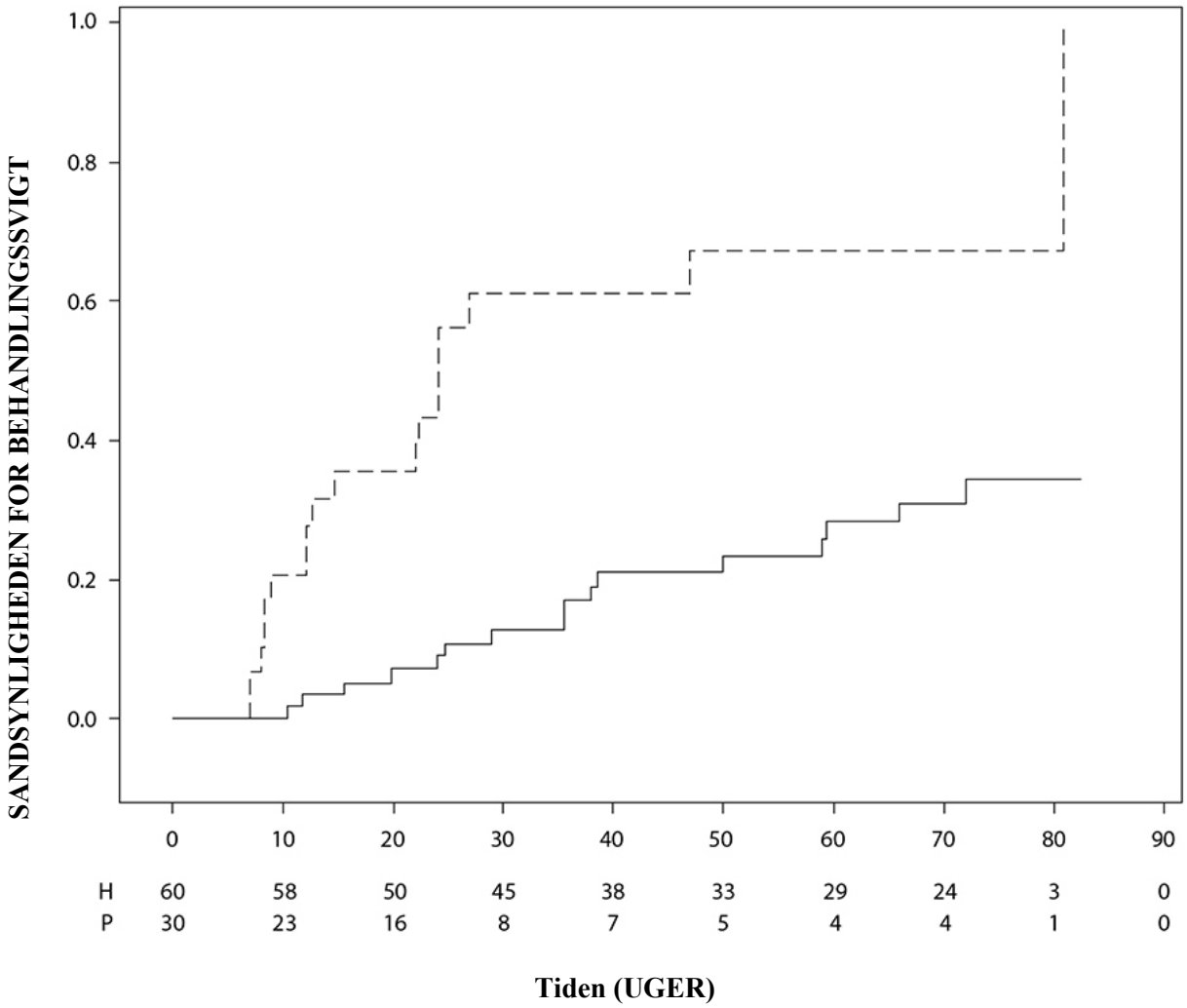
Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektiøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten 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 uger 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 ratio 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



Behandling — — — Placebo ——— Adalimumab

Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko); H = Adalimumab (Antal med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt

40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne 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 rheumatoid 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^2 (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) 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^2, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m^2 (maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med entesopatirelateret 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 for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge til voksne non-radiografisk aksial spondylartritis 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 *steady state* dal-koncentration af adalimumab 5 µg/ml ved monoterapibehandling 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 adalimumab 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 entesopatirelateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg adalimumab i uge 0 fulgt af 40 mg adalimumab i uge 2, opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg adalimumab i uge 0 fulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 12 µg/ml i induktions-perioden. Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 µg/ml ved *steady state* blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab 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 og fik 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 laveste (±SD) adalimumab-koncentration 9,5 ± 5,6 µg/ml for standard-dosis-gruppen og 3,5 ± 2,2 µg/ml for lav-dois-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 (±SD) serum-koncentration af adalimumab 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg ugentlig) og 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en startdosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab 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 adalimumab hver anden uge.

Efter subkutan administration af en legemsvægtbaseret dosering på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige dal-koncentration af adalimumab i serum ved *steady state* 5,01 ± 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 entesopatirelateret 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).

<u>Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population</u>

Der er fundet en sammenhæng mellem plasmakoncentration og PedACR 50 respons på basis af data fra kliniske studier i patienter med JIA (pJIA og ERA). Den tilsyneladende plasmakoncentation 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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Et embryoføtalt 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

Natriumphosphat monobasisk monohydrat
Natriumphosphat dibasisk heptahydrat
Ravsyre
Natriumsuccinat dibasisk
Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Mannitol
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

En enkelt fyldt Imraldi-injektionssprøjte eller fyldt pen kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 31 dage. Injektionssprøjten eller pennen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 31-dages perioden.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt engangssprøjte (type 1-glas) med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter, et gummistempel (chlorbutyl), en stempelstang, en beskyttelsesskærm og en fingerkrave til patientbrug.

Pakninger med:
- 1 fyldt injektionssprøjte med 2 spritservietter
- 2 fyldte injektionssprøjter hver med 1 spritserviet
- 4 fyldte injektionssprøjter hver med 1 spritserviet
- 6 fyldte injektionssprøjter hver med 1 spritserviet

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt engangspen til patientbrug, der indeholder en fyldt injektionssprøjte. Injektionssprøjten inde i pennen er lavet af type 1-glas med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter og et gummistempel (chlorbutyl).

Pakninger med:
- 1 fyldt pen med 2 spritservietter
- 2 fyldte penne hver med 1 spritserviet
- 4 fyldte penne hver med 1 spritserviet
- 6 fyldte penne hver med 1 spritserviet

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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. august 2017
Dato for seneste fornyelse: 29. april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af Imraldi i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen lave aftale om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed. Uddannelsesprogrammet består af et Patientkort.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedelementer:
- alvorlige infektioner
- tuberkulose
- cancer
- problemer med nervesystemet
- vaccinationer

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (PAKNING MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,8 ml fyldte injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte
2 spritservietter

2 fyldte injektionssprøjter
2 spritservietter

4 fyldte injektionssprøjter
4 spiritservietter

6 fyldte injektionssprøjter
6 spiritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
Åbn.

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.
Injektionssprøjten opbevares 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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/17/1216/002 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1216/003 4 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1216/004 6 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Imraldi 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,8 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (PAKNING MED FYLDT PEN)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,8 ml fyldte pen indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt pen
2 spritservietter

2 fyldte penne
2 spritservietter

4 fyldte penne
4 spritservietter

6 fyldte penne
6 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
Der er ingen knap på din fyldte pen.

Åbn.

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.
Pennen opbevares 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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/005 1 fyldt pen
EU/1/17/1216/006 2 fyldte penne
EU/1/17/1216/007 4 fyldte penne
EU/1/17/1216/008 6 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Imraldi 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,8 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (PAKNING MED HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 0,8 ml hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
Indeholder 2 kartoner, der hver kun er til en enkelt injektion
Indeholder 2 kartoner og hvert karton indeholder:
1 hætteglas
1 steril injektionssprøjte
1 steril kanyle
1 steril hætteglasadapter
2 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn.

Udelukkende 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.
Hætteglasset opbevares 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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON (PAKNING MED HÆTTEGLAS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 0,8 ml hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas
1 steril injektionssprøjte
1 steril kanyle
1 steril hætteglasadapter
2 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn.

Udelukkende 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.
Hætteglasset opbevares 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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,8 ml

6. ANDET

Udelukkende til engangsbrug

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (PAKNING MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldte injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumphosphat monobasisk monohydrat, natriumphosphat dibasisk heptahydrat, ravsyre, natriumsuccinat dibasisk, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte
2 spritservietter

2 fyldte injektionssprøjter
2 spritservietter

4 fyldte injektionssprøjter
4 spiritservietter

6 fyldte injektionssprøjter
6 spiritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
Åbn.

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.
Injektionssprøjten opbevares 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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/010 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/17/1216/011 2 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1216/012 4 fyldte injektionssprøjter
EU/1/17/1216/013 6 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Imraldi 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (PAKNING MED FYLDT PEN)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,4 ml fyldte pen indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Natriumphosphat monobasisk monohydrat, natriumphosphat dibasisk heptahydrat, ravsyre, natriumsuccinat dibasisk, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning
1 fyldt pen
2 spritservietter

2 fyldte penne
2 spritservietter

4 fyldte penne
4 spritservietter

6 fyldte penne
6 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

Tag ikke kanylehætten af, før du er klar til at injicere.
Der er ingen knap på din fyldte pen.

Åbn.

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.
Pennen opbevares 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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1216/014 1 fyldt pen
EU/1/17/1216/015 2 fyldte penne
EU/1/17/1216/016 4 fyldte penne
EU/1/17/1216/017 6 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imraldi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Imraldi 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,4 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Imraldi 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 til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Imraldi. Opbevar Patientkortet på dig under din behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Imraldi.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imraldi 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 eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på http://www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi
3. Sådan skal du bruge Imraldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Imraldi indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Imraldi er beregnet til behandling af:
- reumatoid artrit,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- entesopati-relateret artrit,
- ankyloserende spondylitis,
- aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidrosadenitis suppurativa,
- Crohns sygdom,
- colitis ulcerosa og
- ikke-infektiøs uveitis.

Det aktive stof i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNFα), som er til stede i øget mængde ved betændelsessygdommene, der er anført ovenfor. Ved at binde til TNFα reducerer Imraldi betændelsesprocessen ved disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Imraldi bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil du evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til behandling af din reumatoide artrit.

Imraldi kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Imraldi sammen med methotrexat. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er betændelsessygdomme i leddene, som sædvanligvis viser sig i barndommen.

Imraldi bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år og entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6-17 år. Patienterne vil muligvis først få anden sygdomsdæmpende medicin, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil patienterne få Imraldi til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relaterede artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme i rygsøjlen.

Imraldi bruges til at behandle ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Imraldi bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en betændelsestilstand i huden, 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 meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. Imraldi bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge, der vejer 30 kg eller derover, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Imraldi bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge fra 12 år. Imraldi kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan muligvis få andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi.

Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Imraldi bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til at mindske symptomerne på din Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa hos voksne og børn

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i tyktarmen.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og børn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du måske først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektiøs uveitis hos voksne og børn

Ikke-infektiøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Imraldi bruges til at behandle
- Voksne med ikke-infektiøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs 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). Imraldi virker ved at reducere denne inflammation.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi

Brug ikke Imraldi
- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imraldi (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose (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 alvorligt hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Imraldi.

Allergisk reaktion

- Hvis du har **allergiske reaktioner** med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Imraldi, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis du har en **infektion**, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge Imraldi. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Imraldi. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner i forbindelse med et svækket immunforsvar) og sepsis (blodforgiftning). Disse infektioner kan i sjældne tilfælde være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfornemmelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Imraldi.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af **tuberkulose** hos patienter i behandling med Imraldi, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Imraldi påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og screeningstest (f.eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit Patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl lægen, hvis du har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose forekommer.
- Fortæl lægen, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af **hepatitis B-virus (HBV)**, hvis du har aktiv HBV-infektion, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infektion hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV-infektion blive livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Imraldi. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Imraldi. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfornemmelse eller problemer med tænderne.

Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal **opereres eller have tandbehandling**, skal du fortælle din læge, at du tager Imraldi. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse afImraldi.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler **demyeliniserende sygdom** (en sygdom, der angriber det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Imraldi. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer som ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vaccine

- Visse **vacciner** indeholder svækkede men levende former af sygdomsfremkaldende bakterier eller vira. Disse vacciner bør ikke gives under Imraldi-behandling. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før de påbegynder behandling med Imraldi. Hvis du får Imraldi, mens du er gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har **let hjertesvigt** og bliver behandlet med Imraldi, skal status for dit hjertesvigt 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 hjertesvigt (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Imraldi.

Feber, blå mærker, blødning eller blegt udseende

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødninger. Hvis du får **feber**, som ikke vil forsvinde, **blå mærker** eller **bløder** meget let eller er meget **bleg**, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse **kræft**typer hos børn og voksne, som tager Imraldi eller andre TNFα-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få **lymfom** (kræft, som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv). Når du tager Imraldi, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog Imraldi. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Imraldi.
- Derudover er der set tilfælde af **ikke-melanom hudkræft** hos patienter, der tager Imraldi. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af **kræft, der er forskellig fra lymfom,** hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNFα-hæmmer. Hvis du har KOL, eller du ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNFα-hæmmer er passende for dig.

Lupus-lignende syndrom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Imraldi resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge, hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed

Børn og unge

- Giv ikke Imraldi til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit.
- Anvend ikke 40 mg fyldt injektionssprøjte, hvis der anbefales andre doser end 40 mg.

Brug af anden medicin sammen med Imraldi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Imraldi kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Imraldi sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. 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 injektion med Imraldi.
- 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.
- Imraldi bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Imraldi kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Imraldi, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende "Advarsler og forsigtighedsregler").

Trafik-og arbejdssikkerhed

Imraldi kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Du kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo), og synsforstyrrelser, efter at have taget Imraldi.

Imraldi indeholder natrium og sorbitol

Sorbitol
Dette lægemiddel indeholder 20 mg sorbitol pr. fyldt injektionssprøjte. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Natrium

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

3. Sådan skal du bruge Imraldi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen findes kun som en 40 mg-dosis. Det er derfor ikke muligt at anvende Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen til administration til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld 40 mg-dosis. Hvis der er behov for en alternativ dosis, skal der benyttes andre præsentationer, der giver mulighed herfor.

Imraldi injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid artrit, kan du fortsætte med methotrexat under behandling med Imraldi. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Imraldi-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med entesopatirelateret artrit

Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Voksne med psoriasis

Den sædvanlige dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på samme dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi så længe, din læge har fortalt dig. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med plaque-psoriasis

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Startdosis ved hidrosadenitis suppurativa er sædvanligvis 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af en 80 mg-dosis 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på én dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 80 mg (som 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 på Imraldi 40 mg hver anden uge, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Voksne med Crohns sygdom

Startdosis for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende 2 uger senere. Hvis en hurtigere virkning er nødvendig, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) 2 uger senere, og derefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan lægen øge dosis til 20 mg hver uge.

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan lægen ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Voksne med colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis Imraldi til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg indledningsvis (dosen kan gives som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere og herefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med colitis ulcerosa

Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover

Den sædvanlige startdosis er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Voksne med ikke-infektiøs uveitis

Den sædvanlige dosis for voksne med ikke-infektiøs uveitis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi, så længe din læge har sagt.

Ved ikke-infektiøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Imraldi. Imraldi kan også anvendes alene.

Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs uveitis

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 20 mg hver anden uge sammen med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en induktionsdosis på 40 mg, som kan gives en uge før start af den sædvanlige dosis.

Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en induktionsdosis på 80 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis.

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Imraldi gives ved injektion under huden (subkutan injektion). For en brugsanvisning henvises til punkt 7.

Hvis du har brugt for meget Imraldi

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Imraldi hyppigere, end du skal, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet og forklare, at du har taget mere medicin end nødvendigt. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Imraldi

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Imraldi, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelig fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Imraldi

Beslutningen om at stoppe med at bruge Imraldi skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, 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 eller mere efter den sidste Imraldi injektion.

Søg omgående lægehjælp, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:
- kraftigt 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 et eller flere af 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, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelig (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;
- smerter i musklerne.

Almindelig (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 kønsorganerne (indre kønsorganer);
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser, såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (en fornemmelse af at snurre rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en fast hævelse med størknet blod);
- 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;
- brystsmerter;
- ødem (ophobning af væske i kroppen, der medfører, at det berørte væv hæver);
- 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, herunder kræft i lymfesystemet (lymfom) og melanom (en slags hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (som oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nervebeskadigelse);
- slagtilfælde;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- myokardieinfarkt;
- 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;
- hævelse i ansigtet;
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (ophobning af fedt i leverceller);
- 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 betændelse i synsnerven til øjet og Guillain-Barré syndrom, en tilstand, 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 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 estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft);
- Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed);
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal af hvide blodlegemer;
- nedsat antal af røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymer.

Almindelig (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 (leverblodtest)

Sjælden (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 Imraldi efter den udløbsdato, der står på etiketten på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Imraldi fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 28 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 28 dage eller kasseres, også selv om den lægges tilbage i køleskab. Du skal registrere den dato, hvor injektionssprøjten først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imraldi indeholder

- Aktivt stof: adalimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en 0,8 ml klar til opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.

Imraldi findes i pakninger, der indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldt(e) injektionssprøjte(r) (type 1-glas) med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter, et gummistempel, en stempelstang, en beskyttelsesskærm, en fingerkrave til patientbrug og 2, 2, 4 eller 6 spritservietter indeholdt i pakningerne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:
Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

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

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

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40 212 601 407

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

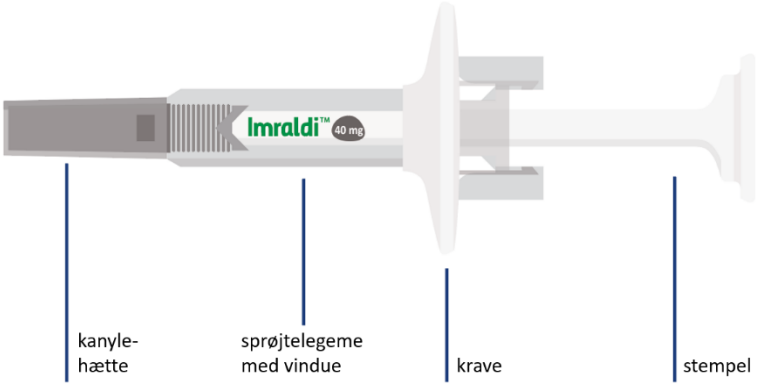
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

7. Brugsanvisning

Følg omhyggeligt denne brugsanvisning, og du vil hurtigt udvikle en sikker injektionsrutine.

- Før du begynder med at injicere, skal du bede lægen eller sygeplejersken om at vise dig, hvordan du bruger din fyldte injektionssprøjte. Lægen eller sygeplejersken skal sikre sig, at du kan bruge injektionssprøjten korrekt.

Din fyldte injektionssprøjte med enkeltdosis



Når du har presset stemplet helt i bund, vil kanylen trække sig tilbage, så stikskade med kanylen forhindres.

Behandling af din fyldte injektionssprøjte

Opbevaring af injektionssprøjte

- Opbevar sprøjten i køleskabet. Den må ikke nedfryses.
- Opbevar sprøjten i dens karton og beskyttet mod lys.
- Opbevar sprøjten utilgængeligt for børn.

Bortskaffelse af injektionssprøjte

- Hver sprøjte må kun bruges én gang. Genbrug aldrig en sprøjte.
- Smid din brugte sprøjte i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Advarsler

- Hvis du taber sprøjten med hætten PÅ, er det okay at anvende sprøjten.
  Hvis du taber sprøjten med hætte AF, må den ikke anvendes. Kanylen kan være snavset eller beskadiget.
- Anvend ikke en beskadiget sprøjte.

Behandling af injektionssted

- Vælg et fedtholdigt område til injektion:
  Fedtholdige områder, som din mave, er almindeligvis de bedste injektionssteder. Fedtholdige områder er lettere at klemme sammen og er gode til korrekt indføring af kanylen.
- Brug forskellige injektionssteder hver gang:
  Når der skal vælges et injektionssted, skal det være et område, der ikke har været anvendt for nylig, for at undgå ømhed og blåfarvning.
- Tryk stemplet langsomt ind:
  Undertiden kan hurtige injektioner være smertefulde. Hvis sprøjtens stempel trykkes langsomt ind, kan det bevirke, at injektionen bliver mindre ubehagelig.

Sådan injiceres med den fyldte injektionssprøjte

1. Saml materialerne sammen

Anbring din fyldte injektionssprøjte og spritservietter på en ren tør overflade.

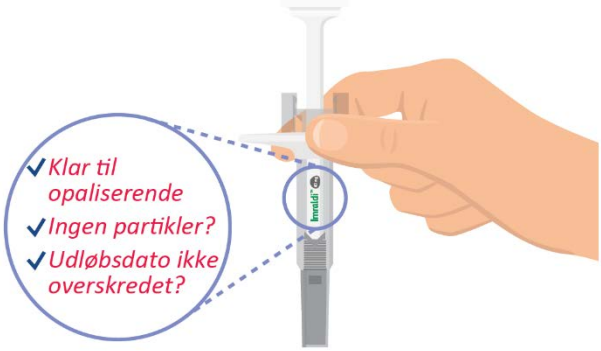
- Husk at vaske hænderne!
- Hætten må ikke tages af endnu!

2. Vent 15-30 minutter

Vent 15-30 minutter, så din fyldte injektionssprøjte kan nå stuetemperatur, hvilket kan medvirke til at reducere smerterne ved injektionen.

- Hætten må ikke tages af endnu!

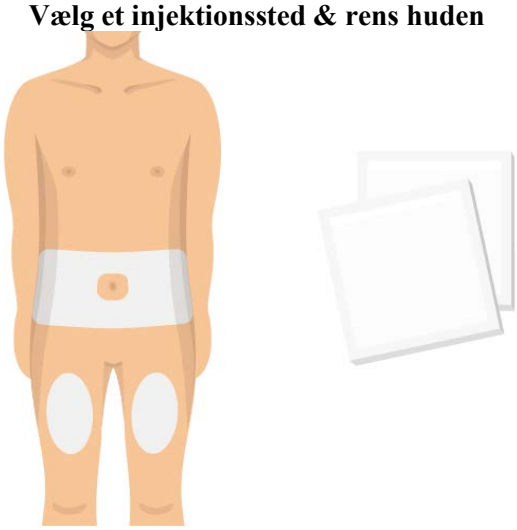
3. Kontrollér medicinen & udløbsdatoen



Kontrollér altid, at medicinen er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, og udløbsdatoen ikke er overskredet. Hvis din medicin ikke er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, eller udløbsdatoen er overskredet, må den ikke anvendes.
Du kan måske se en eller flere bobler, og det er okay. Der er ingen grund til at fjerne den.

- Hætten må ikke tages af endnu!

4. Vælg et injektionssted & rens huden



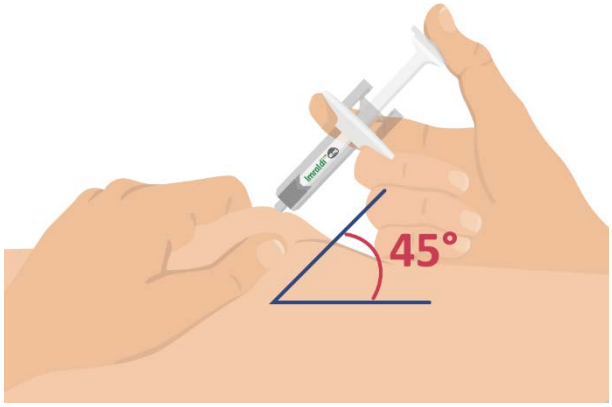
Vælg et injektionssted på kroppen. Det bedste sted er maven (bortset fra området omkring navlen) eller lårene.
Rens injektionsstedet med en spritserviet. Undlad at berøre området igen før injektionen.

- Undgå hudområder, der er ømme, blåfarvede, arrede, skællende eller har røde pletter.

5. Træk kanylehætten af

Træk forsigtigt kanylehætten af.
Det er normalt, at nogle få dråber væske kommer ud af kanylen.
Hvis du tager kanylehætten af, før du er klar til at injicere, **må du ikke sætte kanylehætten på igen**.
Dette kan bøje eller beskadige kanylen. Du kan ved et uheld stikke dig selv eller tabe medicin.

6. Klem huden sammen & indfør kanylen



Klem forsigtigt huden sammen, og før kanylen helt i bund i en vinkel på ca. 45 grader.

7. Tryk stemplet helt i bund

Hold sprøjten fast, og tryk stemplet helt i bund.
Løft herefter tommelfingeren, så kanylen kan trække sig tilbage ind i sprøjtelegemet.

8. Fjern sprøjten & bortskaf den

Træk sprøjten væk fra huden.
Efter injektion af Imraldi skal du kontrollere, at kanylen har trukket sig tilbage, hvorefter den brugte sprøjte straks smides væk i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.

- Er du ikke sikker på, du har fået din dosis? Kontakt lægen, sygeplejersken eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til patienten

Imraldi 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 til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Imraldi. Opbevar Patientkortet på dig under din behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Imraldi.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imraldi 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 eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på http://www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi
3. Sådan skal du bruge Imraldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Imraldi indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Imraldi er beregnet til behandling af:
- reumatoid artrit,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- entesopati-relateret artrit,
- ankyloserende spondylitis,
- aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidrosadenitis suppurativa,
- Crohns sygdom,
- colitis ulcerosa og
- ikke-infektiøs uveitis.

Det aktive stof i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNFα), som er til stede i øget mængde ved betændelsessygdommene, der er anført ovenfor. Ved at binde til TNFα reducerer Imraldi betændelsesprocessen ved disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Imraldi bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil du evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til behandling af din reumatoide artrit.

Imraldi kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Imraldi sammen med methotrexat. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er betændelsessygdomme i leddene, som sædvanligvis viser sig i barndommen.

Imraldi bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år og entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6-17 år. Patienterne vil muligvis først få anden sygdomsdæmpende medicin, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil patienterne få Imraldi til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relaterede artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme i rygsøjlen.

Imraldi bruges til at behandle ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Imraldi bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en betændelsestilstand i huden, 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 meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. Imraldi bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge, der vejer 30 kg eller derover, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Imraldi bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge fra 12 år. Imraldi kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan muligvis få andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi.

Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Imraldi bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til at mindske symptomerne på din Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa hos voksne og børn

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i tyktarmen.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og børn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du måske først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektiøs uveitis hos voksne og børn

Ikke-infektiøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Imraldi bruges til at behandle
- Voksne med ikke-infektiøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs 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). Imraldi virker ved at reducere denne inflammation.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi

Brug ikke Imraldi
- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imraldi (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose (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 alvorligt hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Imraldi.

Allergisk reaktion

- Hvis du har **allergiske reaktioner** med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Imraldi, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis du har en **infektion**, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge Imraldi. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Imraldi. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner i forbindelse med et svækket immunforsvar) og sepsis (blodforgiftning). Disse infektioner kan i sjældne tilfælde være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfornemmelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Imraldi.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af **tuberkulose** hos patienter i behandling med Imraldi, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Imraldi påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit Patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl lægen, hvis du har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose forekommer.
- Fortæl lægen, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af **hepatitis B-virus (HBV)**, hvis du har aktiv HBV-infektion, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infektion hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV-infektion blive livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Imraldi. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Imraldi. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfornemmelse eller problemer med tænderne.

Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal **opereres eller have tandbehandling**, skal du fortælle din læge, at du tager Imraldi. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Imraldi.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler **demyeliniserende sygdom** (en sygdom, der angriber det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Imraldi. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer som ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vaccine

- Visse **vacciner** indeholder svækkede men levende former af sygdomsfremkaldende bakterier eller vira. Disse vacciner bør ikke gives under Imraldi-behandling. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før de påbegynder behandling med Imraldi. Hvis du får Imraldi, mens du er gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har **let hjertesvigt** og bliver behandlet med Imraldi, skal status for dit hjertesvigt 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 hjertesvigt (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Imraldi.

Feber, blå mærker, blødning eller blegt udseende

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødninger. Hvis du får **feber**, som ikke vil forsvinde, **blå mærker** eller **bløder** meget let eller er meget **bleg**, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse **kræft**typer hos børn og voksne, som tager Imraldi eller andre TNFα-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få **lymfom** (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv). Når du tager Imraldi, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog Imraldi. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Imraldi.
- Derudover er der set tilfælde af **ikke-melanom hudkræft** hos patienter, der tager Imraldi. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af **kræft, der er forskellig fra lymfom,** hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNFα-hæmmer. Hvis du har KOL, eller du ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNFα-hæmmer er passende for dig.

Lupus-lignende syndrom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Imraldi resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklareligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Giv ikke Imraldi til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit.
- Anvend ikke 40 mg fyldt pen, hvis der anbefales andre doser end 40 mg.

Brug af anden medicin sammen med Imraldi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Imraldi kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Imraldi sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Imraldi bør ikke kombineres med anakinra eller abatacept på grund af den mulige øgede risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner, og andre potentielle farmakologiske indvirkninger. 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 injektion med Imraldi.
- 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.
- Imraldi bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Imraldi kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Imraldi, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Imraldi kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Du kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo) og synsforstyrrelser, efter at Imraldi er taget.

Imraldi indeholder natrium og sorbitol

Sorbitol
Dette lægemiddel indeholder 20 mg sorbitol pr. fyldt pen. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for nogle sukkerarter, skal du tale med din læge, før du tager dette lægemiddel.

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

3. Sådan skal du bruge Imraldi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen findes kun som en 40 mg-dosis. Det er derfor ikke muligt at anvende Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen til administration til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld 40 mg-dosis. Hvis der er behov for en alternativ dosis, skal der benyttes andre præsentationer, der giver mulighed herfor.

Imraldi injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid artrit, kan du fortsætte med methotrexat under behandling med Imraldi. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Imraldi-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med entesopatirelateret artrit

Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Voksne med psoriasis

Den sædvanlige dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi så længe, din læge har fortalt dig. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med plaque-psoriasis

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Startdosis ved hidrosadenitis suppurativa er sædvanligvis 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på én dag)2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 80 mg (som 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 på Imraldi 40 mg hver anden uge, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Voksne med Crohns sygdom

Startdosis for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg (som to injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende 2 uger senere. Hvis en hurtigere virkning er nødvendig, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på én dag) 2 uger senere, og derefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 40 mg, efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan lægen øge dosis til 20 mg hver uge.

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Voksne med colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis Imraldi til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg indledningsvis (dosen kan gives som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere og herefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med colitis ulcerosa

Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover

Den sædvanlige startdosis er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Voksne med ikke-infektiøs uveitis

Den sædvanlige dosis for voksne med ikke-infektiøs uveitis er en startdosis på 80 mg (som to injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi, så længe din læge har sagt.

Ved ikke-infektiøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Imraldi.
Imraldi kan også anvendes alene.

Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs uveitis

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 20 mg hver anden uge med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en induktionsdosis på 40 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis.

Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en induktionsdosis på 80 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis.

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Imraldi gives ved injektion under huden (subkutan injektion). For en brugsanvisning henvises til punkt 7.

Hvis du har brugt for meget Imraldi

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Imraldi hyppigere, end du skal, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet og forklare, at du har taget mere medicin end nødvendigt. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Imraldi

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Imraldi, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Imraldi

Beslutningen om at stoppe med at bruge Imraldi skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, 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 eller mere efter den sidste Imraldi injektion.

Søg omgående lægehjælp, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:
- kraftigt 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 et eller flere af 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, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelig (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;
- smerter i musklerne.

Almindelig (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 kønsorganerne (indre kønsorganer);
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (en fornemmelse af at snurre rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en fast hævelse med størknet blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalenen;
- 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;
- brystsmerter;
- ødem (ophobning af væske i kroppen, der medfører, at det berørte væv hæver);
- 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, herunder kræft i lymfesystemet (lymfom) og melanom (en slags hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (som oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nervebeskadigelse);
- slagtilfælde;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- myokardieinfarkt;
- 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;
- hævelse i ansigtet;
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (ophobning af fedt i leverceller);
- 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 betændelse i synsnerven til øjet og Guillain-Barré syndrom, en tilstand, 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 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 estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft);
- Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed);
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver.

Disse inkluderer:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal af hvide blodlegemer;
- nedsat antal af røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymer.

Almindelig (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 (leverblodtest)

Sjælden (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 Imraldi efter den udløbsdato, der står på etiketten på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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 Imraldi fyldt pen opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 28 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, skal pennen bruges indenfor 28 dage eller kasseres, også selv om den lægges tilbage i køleskab.
Du skal registrere den dato, hvor pennen først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imraldi indeholder

- Aktivt stof: adalimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som en 0,8 ml klar til opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.

Imraldi findes i pakninger, der indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldt(e) pen(ne) indeholdende en fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter og et gummistempel til patientbrug. Der er henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 spritservietter indeholdt i pakningerne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

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

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

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

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

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.

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

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

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

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

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

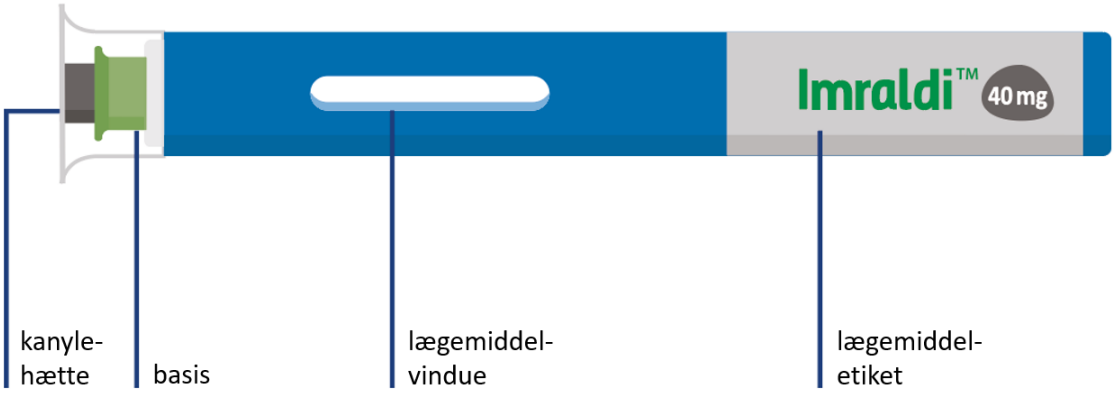
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

7. Brugsanvisning

Følg omhyggeligt denne brugsanvisning, og du vil hurtigt udvikle en sikker injektionsrutine.

- Før du begynder med at injicere, skal du bede lægen eller sygeplejersken om at vise dig, hvordan du bruger din fyldte pen. Lægen eller sygeplejersken skal sikre sig, at du kan bruge pennen korrekt.

Din fyldte pen med enkeltdosis



Der er ingen knap på din fyldte pen.
Kanylen er skjult under den grønne basis. Når du trykker den fyldte pen fast mod huden, vil injektionen starte automatisk.

Behandling af din fyldte pen

Opbevaring af pen

- Opbevar pennen i køleskabet. Den må ikke nedfryses.
- Opbevar pennen i dens karton og beskyttet mod lys.
- Opbevar pennen utilgængeligt for børn.

Bortskaffelse af pen

- Hver pen må kun bruges én gang. Genbrug aldrig en pen.
- Smid din brugte pen i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Advarsler

- Hvis du taber pennen med hætten PÅ, er det okay at anvende pennen.
  Hvis du taber pennen med hætten AF, må den ikke anvendes. Kanylen kan være snavset eller beskadiget.
- Anvend ikke en beskadiget pen.

Behandling af injektionssted

- Vælg et fedtholdigt område til injektion:
  Fedtholdige områder, som din mave, er almindeligvis de bedste injektionssteder. Fedtholdige områder er gode til korrekt indføring af kanylen.
- Brug forskellige injektionssteder hver gang:
  Når der skal vælges et injektionssted, skal det være et område, der ikke har været anvendt for nylig, for at undgå ømhed og blåfarvning.

Sådan injiceres med den fyldte pen

1. Saml materialerne sammen

Anbring den fyldte pen og spritservietter på en ren, tør overflade.

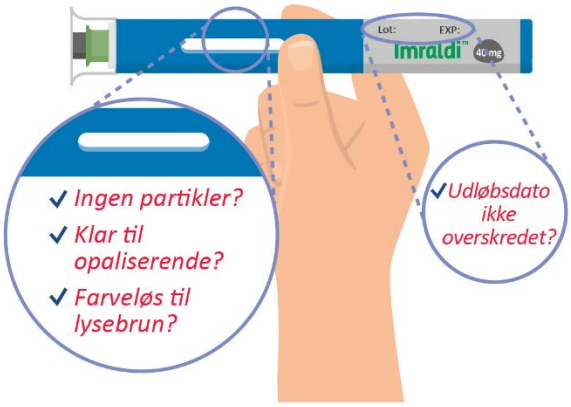
- Husk at vaske hænderne!
- Hætten må ikke tages af endnu!

2. Vent 15-30 minutter

Vent 15-30 minutter, så din fyldte pen kan nå stuetemperatur, hvilket kan medvirke til at reducere smerterne ved injektionen.

- Hætten må ikke tages af endnu!

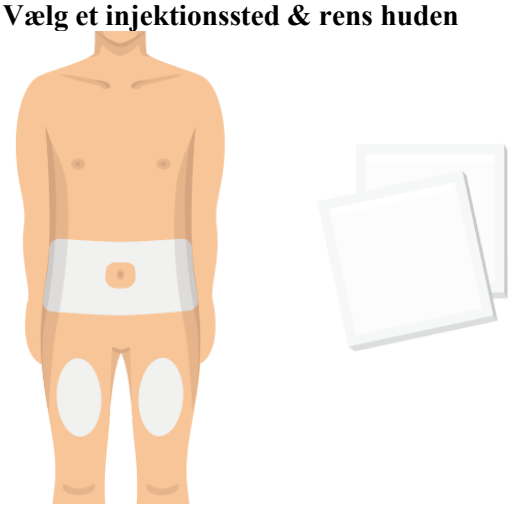
3. Kontrollér medicinen & udløbsdatoen



Kontrollér altid, at medicinen er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, og udløbsdatoen ikke er overskredet. Hvis din medicin ikke er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, eller udløbsdatoen er overskredet, må den ikke anvendes.
Du kan måske se en eller flere bobler, og det er okay. Der er ingen grund til at fjerne den.

- Hætten må ikke tages af endnu!

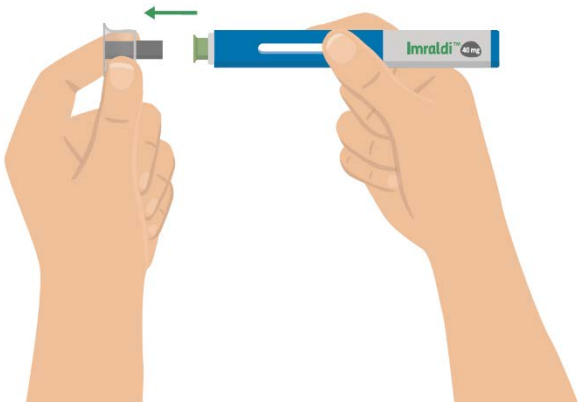
4. Vælg et injektionssted & rens huden



Vælg et injektionssted på kroppen. Det bedste sted er maven (bortset fra området omkring navlen) eller lårene.
Rens injektionsstedet med en spritserviet. Undlad at berøre området igen før injektionen.

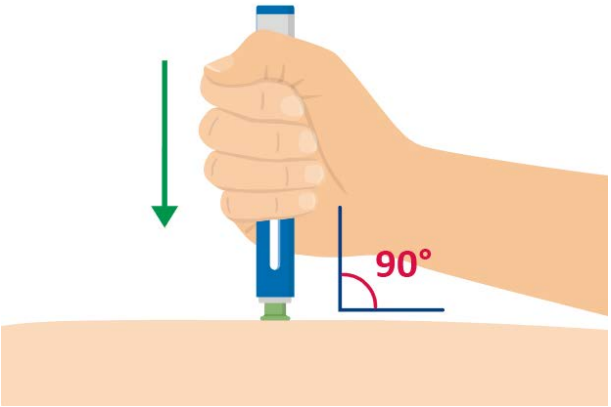
- Undgå hudområder, der er ømme, blåfarvede, arrede, skællende eller har røde pletter.

5. Træk den klare kanylehætte af



Træk forsigtigt den klare kanylehætte af med en metalmidterdel fra pennen.
Det er normalt, at nogle få dråber væske kommer ud af kanylen.
Hvis du tager kanylehætten af, før du er klar til at injicere, **må du ikke sætte kanylehætten på igen**.
Dette kan bøje eller beskadige kanylen. Du kan ved et uheld stikke dig selv eller tabe medicin.

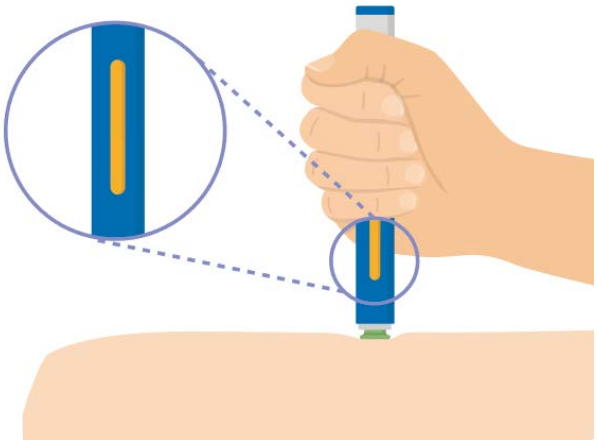
6. Anbring den grønne basis, tryk ned og hold



Anbring den grønne basis vinkelret (90 grader) på huden, og tryk hele den fyldte pen fast ned for at starte injektionen.

- Injektionen starter, når du trykker ned. Du hører muligvis et 1. klik.

7. Fortsæt med at holde



Hold pennen mod huden, indtil den gule indikator fylder lægemiddelvinduet og stopper med at bevæge sig.

- Adskillige sekunder senere hører du muligvis et 2. klik.

8. Kontrollér at injektionen er gennemført & bortskaf pennen

Efter injektion af Imraldi skal du kontrollere, at hele lægemiddelvinduet er gult.
Smid den brugte pen væk i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.

- Er du ikke sikker på, du har fået din dosis? Kontakt lægen, sygeplejersken eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til patienten

Imraldi 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
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 til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under dit barns behandling med Imraldi. Opbevar Patientkortet på dig eller på dit barn under dit barns behandling og i 4 måneder efter dit barns sidste injektion med Imraldi.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imraldi 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 dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnti denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på http://www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at bruge Imraldi
3. Sådan skal dit barn bruge Imraldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Imraldi indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Imraldi er beregnet til behandling af:
- polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- entesopati-relateret artrit,
- plaque-psoriasis hos børn,
- hidrosadenitis suppurativa hos unge,
- Crohns sygdom hos børn,
- colitis ulcerosa hos børn,
- uveitis hos børn.

Det aktive stof i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNFα), som er til stede i øget mængde ved betændelsessygdommene, der er anført ovenfor. Ved at binde til TNFα reducerer Imraldi betændelsesprocessen ved disse sygdomme.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er betændelsessygdomme i leddene, som sædvanligvis viser sig i barndommen.

Imraldi bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit. Patienterne vil muligvis først få anden sygdomsdæmpende medicin, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil patienterne få Imraldi til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relaterede artrit.

Plaque-psoriasis hos børn

Plaque-psoriasis er en betændelsestilstand i huden, 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 meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Imraldi bruges til at behandle svær 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 hos unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Imraldi bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 år. Imraldi kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan muligvis få andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi.

Crohns sygdom hos børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Imraldi bruges til behandling af Crohns sygdom hos børn i alderen 6-17 år. Dit barn vil muligvis først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil dit barn få Imraldi til at mindske symptomerne på Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa hos børn

Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tyktarmen. Imraldi bruges til at behandle moderat til svær colitis ulcerosa hos børn i alderen 6 til 17 år. Dit barn vil måske først blive behandlet med andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Imraldi for at mindske tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

Uveitis hos børn

Ikke-infektiøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Imraldi bruges til at behandle børn fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs uveitis med inflammation (betændelseslignende tilstand), som påvirker forreste del af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat

syn og/eller fluer i øjet (sorte pletter eller svage linjer, som bevæger sig i synsfeltet). Imraldi virker ved at reducere denne inflammation.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at bruge Imraldi

Brug ikke Imraldi

- Hvis dit barn er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imraldi (angivet i punkt 6).
- Hvis dit barn har en svær infektion, herunder tuberkulose (se "Advarsler og forsigtighedsregler"). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis dit barn har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfornemmelse, tandproblemer.
- Hvis dit barn lider af moderat eller alvorligt hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se "Advarsler og forsigtighedsregler").

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet, før du bruger Imraldi.

Allergisk reaktion

- Hvis dit barn har **allergiske reaktioner** med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Imraldi, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis dit barn har en **infektion**, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge Imraldi. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Dit barn vil muligvis lettere få infektioner under behandling med Imraldi. Risikoen kan stige, hvis dit barns lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner i forbindelse med et svækket immunforsvar) og sepsis (blodforgiftning). Disse infektioner kan i sjældne tilfælde være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn får symptomer som feber, sår, træthedsfornemmelse eller tandproblemer. Dit barns læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Imraldi.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af **tuberkulose** hos patienter i behandling med Imraldi, vil lægen undersøge dit barn for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Imraldi påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af dit barns sygdomshistorie og 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 har haft tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om dit barn har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl lægen, hvis dit barn har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose forekommer.
- Fortæl lægen, hvis dit barn har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis dit barn er bærer af **hepatitis B-virus (HBV)**, hvis dit barn har aktiv HBV-infektion, eller hvis du tror, dit barn kan have risiko for at få HBV. Dit barns læge vil teste dit barn for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infektion hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis dit barn tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV-infektion blive livstruende.

Operation eller tandbehandling

- Hvis dit barn skal **opereres eller have tandbehandling**, skal du fortælle lægen, at dit barn tager Imraldi. Dit barns læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Imraldi.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis dit barn har eller udvikler **demyeliniserende sygdom** (en sygdom, der angriber det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil dit barns læge afgøre, om dit barn skal have eller fortsætte med at få Imraldi. Fortæl det straks til lægen, hvis dit barn får symptomer som ændringer i synet, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vaccine

- Visse **vacciner** indeholder svækkede men levende former af sygdomsfremkaldende bakterier eller vira. Disse vacciner bør ikke gives under Imraldi-behandling. Tal med lægen, før dit barn får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før de påbegynder behandling med Imraldi. Hvis du får Imraldi, mens du er gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis dit barn har **let hjertesvigt o**g bliver behandlet med Imraldi, skal status for dit barns hjertesvigt følges nøje af lægen. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis dit barn udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjertesvigt (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte lægen øjeblikkeligt. Lægen vil tage stilling til, om dit barn skal have Imraldi.

Feber, blå mærker, blødning eller blegt udseende

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller hjælper med at stoppe blødninger. Hvis dit barn får **feber**, som ikke vil forsvinde, **blå mærker** eller **bløder** meget let eller er meget **bleg**, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse **kræft**typer hos børn og voksne, som tager Imraldi eller andre TNFα-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få **lymfom** (kræft, som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv). Når dit barn får Imraldi, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog Imraldi. Nogle af

disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl lægen, hvis dit barn får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Imraldi.
- Derudover er der set tilfælde af **ikke-melanom hudkræft** hos patienter, der tager Imraldi. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af **kræft, der er forskellig fra lymfom,** hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNFα-hæmmer. Hvis dit barn har KOL eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNFα-hæmmer er passende for dit barn.

Lupus-lignende syndrom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Imraldi resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge, hvis dit barn får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Brug af anden medicin sammen med Imraldi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn taker anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Imraldi kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion bør dit barn ikke tage Imraldi sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. 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 injektion med Imraldi.
- 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.
- Imraldi bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Imraldi kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Imraldi, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion.

Det er vigtigt, at du fortæller dit spædbarns læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, før ditspæd barn får nogen vaccinationer (for mere information om vacciner, se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Imraldi kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Dit barn kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo), og synsforstyrrelser efter at have taget Imraldi.

Imraldi indeholder natrium og sorbitol

Sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 20 mg sorbitol pr. hætteglas. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for nogle sukkerarter, skal du tale med din læge, før du tager dette lægemiddel.

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

3. Sådan skal dit barn bruge Imraldi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter dit barns læges eller apotekspersonalets anvisning. Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om noget med hensyn til anvisningerne, eller hvis du har spørgsmål. Lægen kan ordinere en anden styrke af Imraldi, hvis dit barn har brug for en anden dosis.

Børn og unge med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med entesopati-relateret artrit

Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Børn og unge med plaque-psoriasis

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Hvis duhar utilstrækkeligt respons på Imraldi 40 mg hver anden uge, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på 1 dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis dit barn har utilstrækkeligt respons på denne dosis, kan lægen øge dosishyppigheden til 20 mg hver uge.

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

<u>Børn og unge med colitis ulcerosa</u>

Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover

Den sædvanlige startdosis er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

<u>Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs uveitis</u>

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 20 mg hver anden uge sammen med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en induktionsdosis på 40 mg, som kan gives en uge før start af den sædvanlige dosis.

Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 40 mg hver anden uge sammen med methotrexat.
Dit barns læge kan også ordinere en induktionsdosis på 80 mg, som kan gives en uge før start af den sædvanlige dosis.

Anvendelsesmåde og indgivelsessvej

Imraldi gives ved injektion under huden (subkutan injektion). For en brugsanvisning henvises til punkt 7.

Hvis du har brugt for meget Imraldi

Hvis du ved en fejltagelse injicerer en større mængde Imraldi-væske eller injicerer Imraldi hyppigere, end du skulle, skal du kontakte dit barns læge eller apotekspersonalet og forklare, at dit barn har fået mere medicin end nødvendigt. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom det er tomt.

Hvis du har brugt for lidt Imraldi

Hvis du ved en fejltagelse injicerer en mindre mængde Imraldi-væske eller injicerer Imraldi mindre hyppigt, end du skulle, skal du kontakte dit barns læge eller apoteket og forklare, at dit barn har fået mindre Imraldi, end det skulle. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom det er tomt.

Hvis du har glemt at bruge Imraldi

Hvis du glemmer at give dit barn en injektion, bør du injicere dosen af Imraldi, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Imraldi

Beslutningen om at stoppe med at bruge Imraldi skal diskuteres med dit barns læge. Dit barns symptomer kan komme igen, hvis behandlingen stoppes.

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 til4 måneder eller mere efter den sidste Imraldi injektion.

Søg omgående lægehjælp, hvis dit barn får et eller flere af følgende symptomer:
- kraftigt 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 et eller flere af 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 adalimumab:

Meget almindelig (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;
- smerter i musklerne.

Almindelig (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 kønsorganerne;
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (en fornemmelse af at snurre rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en fast hævelse med størknet blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalen;
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand);
- syrerefluksygdom;
- 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;
- brystsmerter;
- ødem (ophobning af væske i kroppen, der medfører, at det berørte væv hæver);
- 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, herunder kræft i lymfesystemet (lymfom) og melanom (en slags hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (som oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nervebeskadigelse);
- slagtilfælde;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- hjerteanfald (myokardieinfarkt);
- 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;
- hævelse i ansigtet;
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (ophobning af fedt i leverceller);
- 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 betændelse i synsnerven til øjet og Guillain-Barré syndrom, en tilstand, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop);
- hjertestop;
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne);
- perforering af tarmen;
- leverbetændelse (hepatitis);
- genopblussen af hepatitis B;
- autoimmun hepatitis (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 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 beregnes ud fra tilgængelge data):

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft);
- Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed);
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

Meget almindelig (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal af hvide blodlegemer;
- nedsat antal af røde blodlegemer;
- forhøjede lipider (fedt) i blodet;
- forhøjede leverenzymer.

Almindelig (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 (leverblodtest)

Sjælden (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 dit barns 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 Imraldi efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imraldi indeholder

- Aktivt stof: adalimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, sorbitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas leveres som en 0,8 ml klar til opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.

Imraldi-hætteglasset er et glas-hætteglas, der indeholder en opløsning af adalimumab. Én pakning indeholder 2 æsker, der hver indeholder 1 hætteglas, 1 tom steril injektionssprøjte, 1 kanyle, 1 hætteglasadapter og 2 spritservietter.

Imraldi er muligvis tilgængelig i form af et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

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

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

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40 212 601 407

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

7. Brugsanvisning

Følgende er en vejledning i, hvordan man injicerer Imraldi. Læs vejledningen grundigt, og følg den trin for trin. Dit barns læge eller dennes assistent vil instruere dig i, hvordan du skal injicere dit barn, og hvor meget du skal give. Forsøg ikke at injicere dit barn, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen. Efter grundig oplæring kan barnet selv tage injektionen, eller den kan gives af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.

Hvis nedenstående instruktioner ikke følges er der risiko for forurening, som kan medføre at dit barn får en infektion.

Denne injektion må ikke blandes med anden medicin i samme sprøjte eller hætteglas.

Behandling af dit hætteglas

Opbevaring af hætteglas
- Opbevar hætteglasset i køleskabet. Det må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i dets karton og beskyttet mod lys.
- Opbevar hætteglasset utilgængeligt for børn.

Bortskaffelse af hætteglasset
- Hvert hætteglas må kun bruges én gang. Genbrug aldrig et hætteglas og andre bestanddele.
- Smid dit brugte hætteglas i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Behandling af injektionssted

- Vælg et fedtholdigt område til injektion:
  Fedtholdige områder, som maven, er almindeligvis de bedste injektionssteder. Fedtholdige områder er lettere at klemme sammen og er gode til korrekt indføring af kanylen.
- Brug forskellige injektionssteder hver gang:
  Når der skal vælges et injektionssted, skal det være et område, der ikke har været anvendt for nyligt for at undgå ømhed og blåfarvning.
- Tryk stemplet langsomt ind:
  Undertiden kan hurtige injektioner være smertefulde. Hvis sprøjtens stempel trykkes langsomt ind, kan det bevirke, at injektionen bliver mindre ubehagelig.

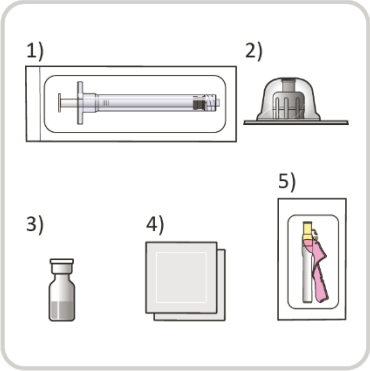
Sådan injiceres med hætteglasset

1) Forberedelse til injektion

- Vær sikker på at du kender den korrekte mængde (volumen). Hvis du ikke kender mængden, **STOP HER** og kontakt lægen for yderligere instruktioner
- Du har brug for en særlig beholder til medicinaffald, som fx en kanyleboks eller en anden beholder som anvist af din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Placer beholderen tæt ved dig.
- Vask hænderne grundigt
- Tag en æske indeholdende en sprøjte, en hætteglasadapter, et hætteglas, to spritservietter og en kanyle ud af kartonen. Hvis der er en anden æske tilbage i kartonen til en fremtidig injektion, å læg den tilbage i køleskabet med det samme.
- Kontrollér udløbsdatoen på æsken. Medicinen **MÅ IKKE** anvendes efter den angivne dato.
- Læg følgende ting på et rent underlag. Pak dem **IKKE** ud endnu.

- 1) En 1 ml sprøjte
- 2) En hætteglasadapter
- 3) Et hætteglas Imraldi til injektion hos børn
- 4) To spritservietter

- 5) En kanyle

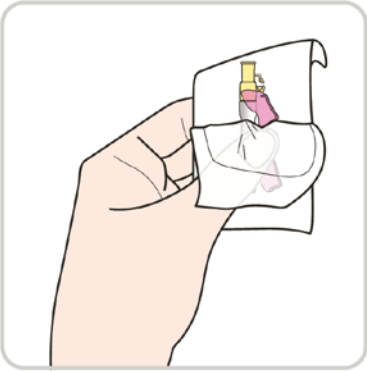


- Imraldi er en klar til opaliserende og farveløs til lysebrun væske og **må IKKE** bruges, hvis væsken ikke er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler.

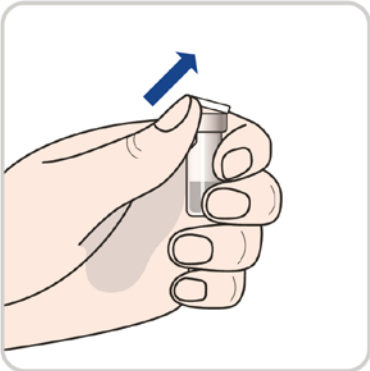
2) Forberedelse af Imraldi-dosis til injektion

Generelt: Smid **FØRST** affaldet ud, når injektionen er fuldført

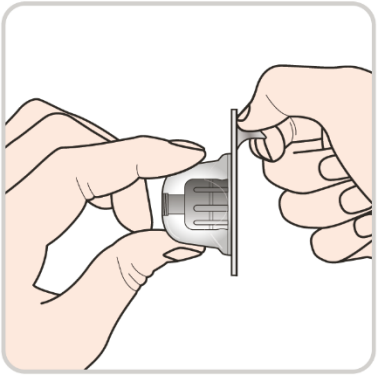
- Klargør kanylen ved at åbne emballagen delvist fra enden tættest på den gule vedhæftning til sprøjten, så den gule vedhæftning til sprøjten netop er tilgængelig. Læg pakningen ned så den klare side af emballagen er opad.



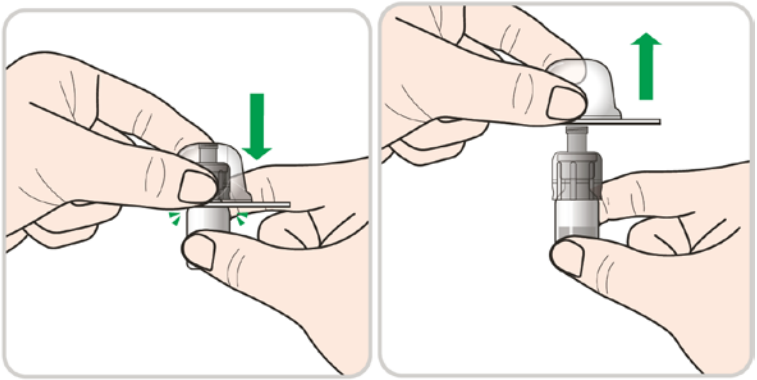
- Pres den hvide plastikhætte på hætteglasset op, så hætteglassets prop kommer til syne.



- Brug den ene spritserviet til at rengøre hætteglassets prop. Rør **IKKE** ved hætteglassets prop efter den er tørret af med spritservietten.
- Tag beklædningen af hætteglasadapteren, men tag ikke hætteglasadapteren ud.



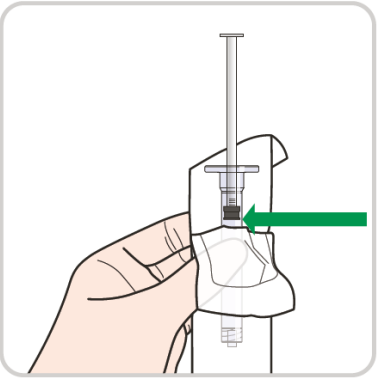
- Hold hætteglasset med proppen opad.
- Mens hætteglasadapteren stadig er i den klare pakning placeres den ovenpå hætteglassets prop og skubbes ned til den klikker på plads.
- Når du er sikker på at hætteglasadapteren sidder fast på hætteglasset, skal pakningen løftes af hætteglasadapteren.
- Sæt forsigtigt hætteglasset med hætteglasadapteren på dit rene arbejdssted. Pas på at det ikke vælter. Rør **IKKE** ved hætteglasadapteren.



- Forbered sprøjten ved at åbne pakningen delvist fra enden nærmest den hvide stempelstang.
- Træk den klare beklædning så langt tilbage at den hvide stempelstang kommer fri, men tag ikke sprøjten ud af pakningen.
- Hold fast på sprøjtens pakning og træk **LANGSOMT** den hvide stempelstang ud til 0,1 ml mere end den ordinerede dosis (fhvis den ordinerede fx dosis er 0,5 ml skal du trække den hvide stempelstang ud til 0,6 ml). Træk **ALDRIG** stemplet længere ud end til 0,9 ml uanset hvad den ordinerede dosis er.
- Du skal indstille volumen til den ordinerede dosis på et senere trin.
- Træk **IKKE** den hvide stempelstang helt ud af sprøjten.

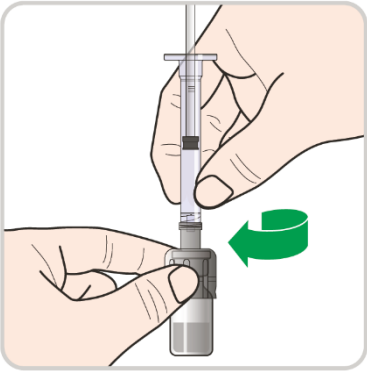
BEMÆRK:

Hvis du trækker den hvide stempelstang helt ud af sprøjten, skal du kassere sprøjten og kontakte det sted, hvor du fik Imraldi, for at få en erstatningssprøjte. **PRØV IKKE** at sætte den hvide stempelstang tilbage i sprøjten.

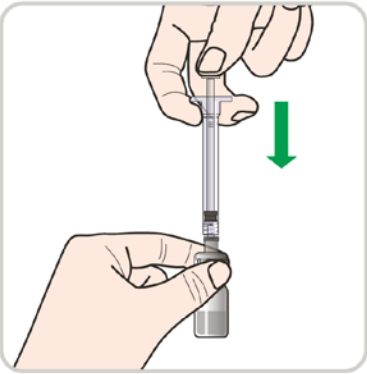


Dosis + 0,1 ml

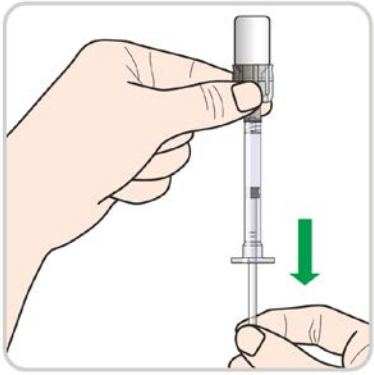
- Brug **IKKE** den hvide stempelstang til at trække sprøjten ud af pakningen. Hold sprøjten på området med inddelinger og træk den ud af pakningen. Læg **IKKE** sprøjten fra dig på noget tidspunkt.
- Mens du holder godt fast på hætteglasadapteren, indsættes spidsen af sprøjten i hætteglasadapteren og sprøjten drejes med uret med én hånd til den sidder fast. **UNDGÅ** at overspænde.



- Mens du holder fast i hætteglasset, skubbes den hvide stempelstang hele vejen ned. Dette er vigtigt for at kunne udtage den korrekte dosis. Hold den hvide stempelstang inde og vend hætteglasset og sprøjten på hovedet.



- Træk **LANGSOMT** den hvide stempelstang ud til 0,1 ml mere end den ordinerede dosis. Dette er vigtigt for at du kan få den korrekte dosis. I trin 4 (Forberedelse af dosis) skal du indstille volumen til den ordinerede dosis. Hvis lægen har ordineret en dosis på 0,5 ml, skal du trække den hvide stempelstang ud til 0,6 ml. Du kan se den flydende medicin blive trukket fra hætteglasset over i sprøjten.



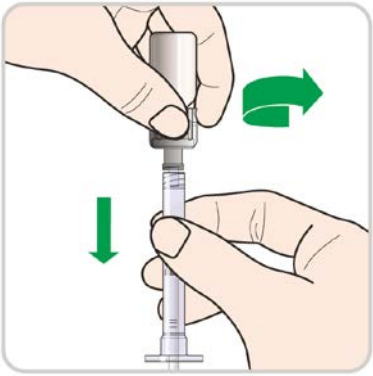
- Skub den hvide stempelstang hele vejen tilbage igen for at få den flydende medicin tilbage i hætteglasset. Nu skal du igen trække den hvide stempelstang **LANGSOMT** stempelstangen ud til 0,1 ml mere end den ordinerede dosis. Dette er vigtigt for få den korrekte dosis og for at undgå luftbobler eller luftlommer i den flydende medicin. Du skal indstille volumen til den foreskrevne dosis i trin 4 (Forberedelse af dosis).

- Hvis der stadig er luftbobler eller luftlommer i den flydende medicin i sprøjten, kan du gentage processen op til 3 gange. Ryst **IKKE** sprøjten.

BEMÆRK:

Hvis du trækker den hvide stempelstang helt ud af sprøjten, skal du kassere sprøjten og kontakte det sted, hvor du fik Imraldi, for at få en erstatningssprøjte. Prøv **IKKE** at sætte den hvide stempelstang tilbage i sprøjten.

- Mens du stadig holder sprøjten på området med inddelinger og med spidsen opad, fjernes hætteglasadapteren med hætteglasset ved at dreje den af med den anden hånd. Vær sikker på at du har fjernet hættegalsset med hætteglasadapteren fra sprøjten. Rør **IKKE** ved sprøjtens spids.

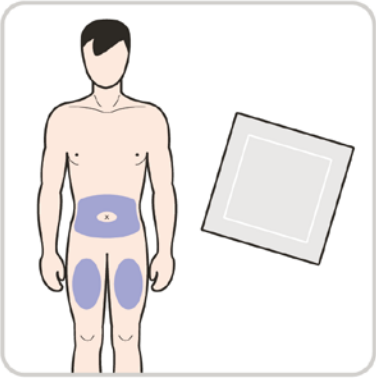


- Hvis der er en stor luftboble eller luftlomme nær sprøjtens spids, skubbes den hvide stempelstang **LANGSOMT** ind i sprøjten indtil der kommer væske ud af sprøjtens spids. Skub **IKKE** den hvide stempelstang forbi mærket for dosen.
- Hvis den ordinerede dosis fx er 0,5 ml, må du **IKKE** skubbe den hvide stempelstang længere end til 0,5 mærket
- Kig efter at væsken i sprøjten mindst svarer til det foreskrevne dosisvolumen. Hvis væsken i sprøjten har et volumen der er mindre, må du **IKKE** bruge spøjten, men skal kontakte lægen.
- Tag pakningen med kanylen op med din frie hånd. Den gule vedhæftning til sprøjten skal vende nedad.
- Hold sprøjten opad, sæt sprøjtens spids ind i den gule sprøjtevedhæftning og drej sprøjten, som vist med pilen på billedet nedenfor, indtil den er stram. Kanylen sidder nu fast på sprøjten.

- Tag emballagen af kanylen men fjern **IKKE** den klare kanylehætte.
- Læg sprøjten på dit rene arbejdssted. Fortsæt straks med at forberede injektionssted og dosis.

3) Valg og forberedelse af et injektionssted

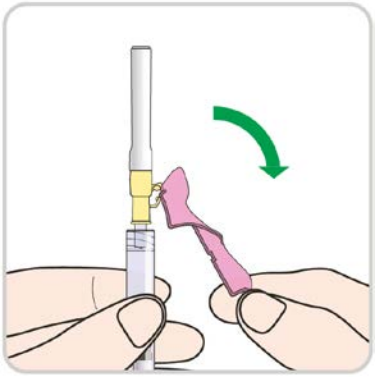
- Vælg et sted på lår eller mave (bortset området omkring navlen). Brug **IKKE** det samme injektionssted, der blev brugt ved den seneste injektion.
- Det nye injektionsted skal være mindst 3 cm fra det senest anvendte injektionssted.



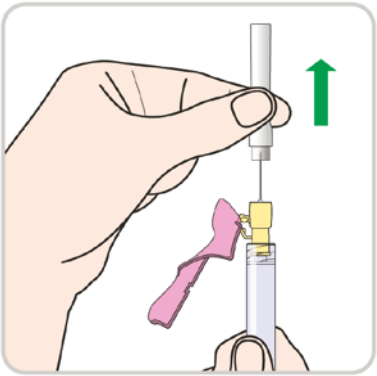
- Injicer **IKKE** i et område, hvor huden er øm, har blå mærker, er arret, skællet eller har røde pletter. Dette kan være tegn på en infektion, og du skal derfor kontakte lægen.
- For at reducere risikoen for infektion skal du tørre injektionsstedet af med den anden spritserviet. Berør **IKKE** området igen, før du giver injektionen.

4) Forberedelse af dosis

- Tag fat i sprøjten med kanylen pegende opad.
- Brug din anden hånd til at presse den lyserøde kanylebeskyttelse ned mod sprøjten.



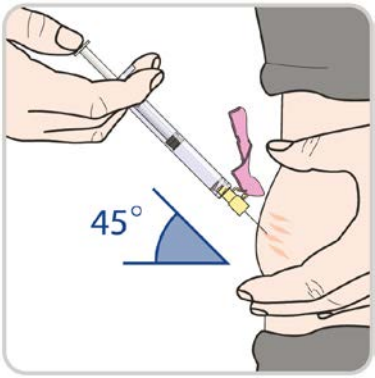
- Fjern den klare kanylehætte ved at løfte den lige op med din anden hånd.



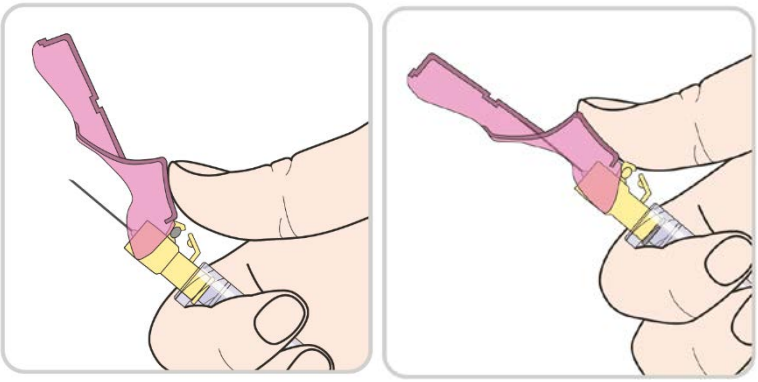
- Kanylen er ren.Rør **IKKE** ved kanylen.
- Læg **IKKE** på noget tidspunkt sprøjten fra dig, når den klare kanylehætte er taget af.
- Sæt **IKKE** den klare kanylehætte tilbage på kanylen.
- Hold sprøjten med kanylen opad og i niveau med øjet for tydeligt at kunne se mængden. Vær forsigtig så du ikke får den flydende medicin i øjet.
- Tjek den foreskrevne mængde igen.
- Skub den hvide stempelstang forsigtigt ind i sprøjten, indtil sprøjten indeholder den foreskrevne væskemængde. Overskudsvæske kan komme ud af kanylen mens du skubber den hvide stempelstang. Tør **IKKE** kanylen eller sprøjten af.

5) Injektion af Imraldi

- Klem forsigtigt med den frie hånd om det rensede hudområde, og hold fast.
- Hold sprøjten med den anden hånd i en vinkel på 45° mod huden.
- Pres kanylen med en hurtig, kort bevægelse helt ind i huden.
- Slip huden.
- Pres den hvide stempelstang ned for at injicere den flydende medicin, indtil sprøjten er tom.
- Når sprøjten er tom, trækkes kanylen ud af huden i den samme vinkel, som den blev ført ind i.



- Tryk forsigtigt den lyserøde kanylebeskyttelse tilbage over kanylen og læg sprøjten med kanylen fra dig på dit arbejdssted. Sæt **IKKE** den klare kanylehætte tilbage på kanylen.



- Pres et stykke gazebind over injektionsstedet i 10 sekunder. Der kan forekomme en mindre blødning. Gnid **IKKE** på injektionsstedet. Brug evt. et plaster.

6) Bortskaffelse af udstyr

- Du har brug for en særlig affaldsbeholder, såsom en kanyleboks eller en anden beholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
- Læg sprøjten med kanyle, hætteglas og hætteglasadapten ned i den særlige affaldsbeholder. Disse dele må **IKKE** lægges i husholdningsaffaldet.
- Sprøjten, kanylen, hætteglassset og hætteglasadapteren må **ALDRIG** genbruges.
- Opbevar altid den særlige affaldsbeholder utilgængeligt for børn.
- Det øvrige affald smides ud med husholdningsaffaldet.

Indlægsseddel: Information til patienten

Imraldi 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 til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Imraldi. Opbevar Patientkortet på dig under din behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Imraldi.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imraldi 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 eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på http://www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi
3. Sådan skal du bruge Imraldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Imraldi indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Imraldi er beregnet til behandling af:
- reumatoid artrit,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- entesopati-relateret artrit,
- ankyloserende spondylitis,
- aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidrosadenitis suppurativa,
- Crohns sygdom,
- colitis ulcerosa og
- ikke-infektiøs uveitis.

Det aktive stof i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNFα), som er til stede i øget mængde ved betændelsessygdommene, der er anført ovenfor. Ved at binde til TNFα reducerer Imraldi betændelsesprocessen ved disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Imraldi bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil du evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til behandling af din reumatoide artrit.

Imraldi kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Imraldi sammen med methotrexat. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er betændelsessygdomme i leddene, som sædvanligvis viser sig i barndommen.

Imraldi bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år og entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6-17 år. Patienterne vil muligvis først få anden sygdomsdæmpende medicin, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil patienterne få Imraldi til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relaterede artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme i rygsøjlen.

Imraldi bruges til at behandle ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Imraldi bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en betændelsestilstand i huden, 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 meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. Imraldi bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge, der vejer 30 kg eller derover, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Imraldi bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge fra 12 år. Imraldi kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan muligvis få andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi.

Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Imraldi bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til at mindske symptomerne på din Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa hos voksne og børn

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i tyktarmen.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og børn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du måske først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektiøs uveitis hos voksne og børn

Ikke-infektiøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Imraldi bruges til at behandle
- Voksne med ikke-infektiøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs 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). Imraldi virker ved at reducere denne inflammation.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi

Brug ikke Imraldi
- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imraldi (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose (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 alvorligt hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Imraldi.

Allergisk reaktion

- Hvis du har **allergiske reaktioner** med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Imraldi, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis du har en **infektion**, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge Imraldi. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Imraldi. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner i forbindelse med et svækket immunforsvar) og sepsis (blodforgiftning). Disse infektioner kan i sjældne tilfælde være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfornemmelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Imraldi.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af **tuberkulose** hos patienter i behandling med Imraldi, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Imraldi påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og screeningstest (f.eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit Patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl lægen, hvis du har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose forekommer.
- Fortæl lægen, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af **hepatitis B-virus (HBV)**, hvis du har aktiv HBV-infektion, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infektion hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV-infektion blive livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Imraldi. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Imraldi. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion, såsom feber, sår, træthedsfornemmelse eller problemer med tænderne.

Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal **opereres eller have tandbehandling**, skal du fortælle din læge, at du tager Imraldi. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Imraldi.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler **demyeliniserende sygdom** (en sygdom, der angriber det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Imraldi. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer som ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vaccine

- Visse **vacciner** indeholder svækkede men levende former af sygdomsfremkaldende bakterier eller vira. Disse vacciner bør ikke gives under Imraldi-behandling. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før de påbegynder behandling med Imraldi. Hvis du får Imraldi, mens du er gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har **let hjertesvigt** og bliver behandlet med Imraldi, skal status for dit hjertesvigt 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 hjertesvigt (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Imraldi.

Feber, blå mærker, blødning eller blegt udseende

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødninger. Hvis du får **feber**, som ikke vil forsvinde, **blå mærker** eller **bløder** meget let eller er meget **bleg**, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse **kræft**typer hos børn og voksne, som tager Imraldi eller andre TNFα-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få **lymfom** (kræft, som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv). Når du tager Imraldi, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog Imraldi. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Imraldi.
- Derudover er der set tilfælde af **ikke-melanom hudkræft** hos patienter, der tager Imraldi. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af **kræft, der er forskellig fra lymfom,** hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNFα-hæmmer. Hvis du har KOL, eller du ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNFα-hæmmer er passende for dig.

Lupus-lignende syndrom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Imraldi resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge, hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed

Børn og unge

- Giv ikke Imraldi til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit.
- Anvend ikke 40 mg fyldt injektionssprøjte, hvis der anbefales andre doser end 40 mg.

Brug af anden medicin sammen med Imraldi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Imraldi kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Imraldi sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. 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 injektion med Imraldi.
- 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.
- Imraldi bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Imraldi kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Imraldi, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Imraldi kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Du kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo), og synsforstyrrelser, efter at have taget Imraldi.

Imraldi indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,4 ml-dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Imraldi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen findes kun som en 40 mg-dosis. Det er derfor ikke muligt at anvende Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen til administration til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld 40 mg-dosis. Hvis der er behov for en alternativ dosis, skal der benyttes andre præsentationer, der giver mulighed herfor.

Imraldi injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid artrit, kan du fortsætte med methotrexat under behandling med Imraldi. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Imraldi-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med entesopatirelateret artrit

Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Voksne med psoriasis

Den sædvanlige dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på samme dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi så længe, din læge har fortalt dig. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med plaque-psoriasis

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Startdosis ved hidrosadenitis suppurativa er sædvanligvis 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af en 80 mg-dosis 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på én dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 80 mg (som 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 på Imraldi 40 mg hver anden uge, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Voksne med Crohns sygdom

Startdosis for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende 2 uger senere. Hvis en hurtigere virkning er nødvendig, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) 2 uger senere, og derefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan lægen øge dosis til 20 mg hver uge.

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan lægen ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Voksne med colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis Imraldi til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg indledningsvis (dosen kan gives som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere og herefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med colitis ulcerosa

Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover

Den sædvanlige startdosis er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Voksne med ikke-infektiøs uveitis

Den sædvanlige dosis for voksne med ikke-infektiøs uveitis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi, så længe din læge har sagt.

Ved ikke-infektiøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Imraldi. Imraldi kan også anvendes alene.

Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs uveitis

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 20 mg hver anden uge sammen med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en induktionsdosis på 40 mg, som kan gives en uge før start af den sædvanlige dosis.

Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en induktionsdosis på 80 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis.

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Imraldi gives ved injektion under huden (subkutan injektion). For en brugsanvisning henvises til punkt 7.

Hvis du har brugt for meget Imraldi

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Imraldi hyppigere, end du skal, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet og forklare, at du har taget mere medicin end nødvendigt. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Imraldi

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Imraldi, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelig fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Imraldi

Beslutningen om at stoppe med at bruge Imraldi skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, 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 eller mere efter den sidste Imraldi injektion.

Søg omgående lægehjælp, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:
- kraftigt 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 et eller flere af 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, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelig (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;
- smerter i musklerne.

Almindelig (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 kønsorganerne (indre kønsorganer);
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser, såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (en fornemmelse af at snurre rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en fast hævelse med størknet blod);
- 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;
- brystsmerter;
- ødem (ophobning af væske i kroppen, der medfører, at det berørte væv hæver);
- 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, herunder kræft i lymfesystemet (lymfom) og melanom (en slags hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (som oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nervebeskadigelse);
- slagtilfælde;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- myokardieinfarkt;
- 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;
- hævelse i ansigtet;
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (ophobning af fedt i leverceller);
- 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 betændelse i synsnerven til øjet og Guillain-Barré syndrom, en tilstand, 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 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 estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft);
- Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed);
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse inkluderer:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal af hvide blodlegemer;
- nedsat antal af røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymer.

Almindelig (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 (leverblodtest)

Sjælden (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 Imraldi efter den udløbsdato, der står på etiketten på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Imraldi fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 31 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 31 dage eller kasseres, også selv om den lægges tilbage i køleskab. Du skal registrere den dato, hvor injektionssprøjten først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imraldi indeholder

- Aktivt stof: adalimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumphosphat monobasisk monohydrat, natriumphosphat dibasisk heptahydrat, ravsyre, natriumsuccinat dibasisk, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en 0,4 ml klar til opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.

Imraldi findes i pakninger, der indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldt(e) injektionssprøjte(r) (type 1-glas) med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter, et gummistempel, en stempelstang, en beskyttelsesskærm, en fingerkrave til patientbrug og 2, 2, 4 eller 6 spritservietter indeholdt i pakningerne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

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

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

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

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

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

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

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40 212 601 407

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

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

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

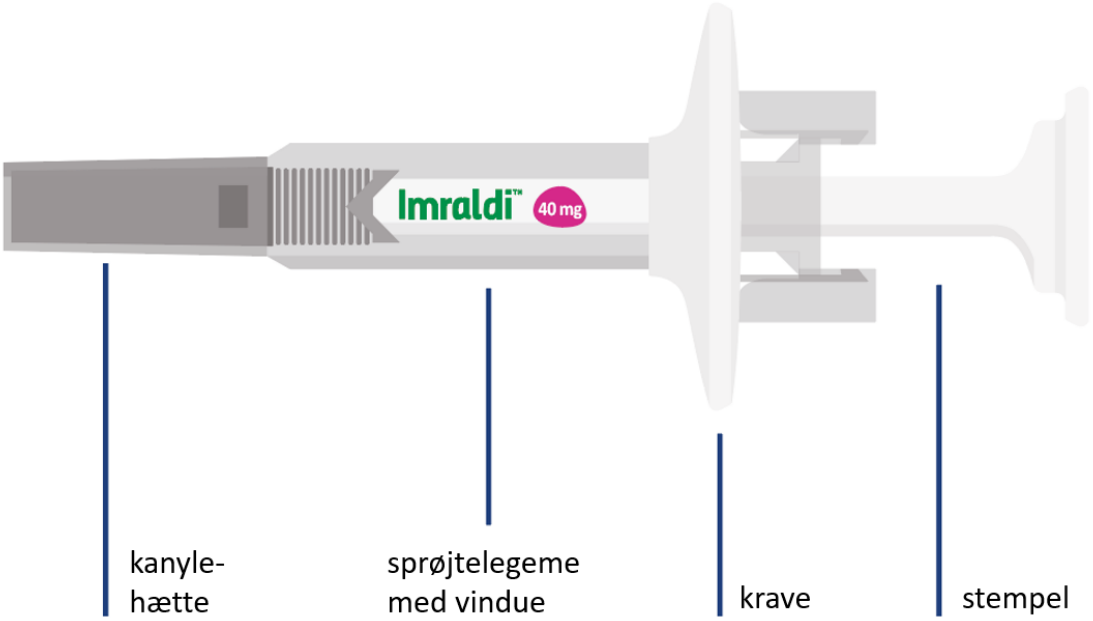
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

7. Brugsanvisning

Følg omhyggeligt denne brugsanvisning, og du vil hurtigt udvikle en sikker injektionsrutine.

- Før du begynder med at injicere, skal du bede lægen eller sygeplejersken om at vise dig, hvordan du bruger din fyldte injektionssprøjte. Lægen eller sygeplejersken skal sikre sig, at du kan bruge injektionssprøjten korrekt.

Din fyldte injektionssprøjte med enkeltdosis



Når du har presset stemplet helt i bund, vil kanylen trække sig tilbage, så stikskade med kanylen forhindres.

Behandling af din fyldte injektionssprøjte

Opbevaring af injektionssprøjte

- Opbevar sprøjten i køleskabet. Den må ikke nedfryses.
- Opbevar sprøjten i dens karton og beskyttet mod lys.
- Opbevar sprøjten utilgængeligt for børn.

Bortskaffelse af injektionssprøjte

- Hver sprøjte må kun bruges én gang. Genbrug aldrig en sprøjte.
- Smid din brugte sprøjte i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Advarsler

- Hvis du taber sprøjten med hætten PÅ, er det okay at anvende sprøjten.
  Hvis du taber sprøjten med hætte AF, må den ikke anvendes. Kanylen kan være snavset eller beskadiget.
- Anvend ikke en beskadiget sprøjte.

Behandling af injektionssted

- Vælg et fedtholdigt område til injektion:
  Fedtholdige områder, som din mave, er almindeligvis de bedste injektionssteder. Fedtholdige områder er lettere at klemme sammen og er gode til korrekt indføring af kanylen.
- Brug forskellige injektionssteder hver gang:
  Når der skal vælges et injektionssted, skal det være et område, der ikke har været anvendt for nylig, for at undgå ømhed og blåfarvning.
- Tryk stemplet langsomt ind:
  Undertiden kan hurtige injektioner være smertefulde. Hvis sprøjtens stempel trykkes langsomt ind, kan det bevirke, at injektionen bliver mindre ubehagelig.

Sådan injiceres med den fyldte injektionssprøjte

1. Saml materialerne sammen

Anbring din fyldte injektionssprøjte og spritservietter på en ren tør overflade.

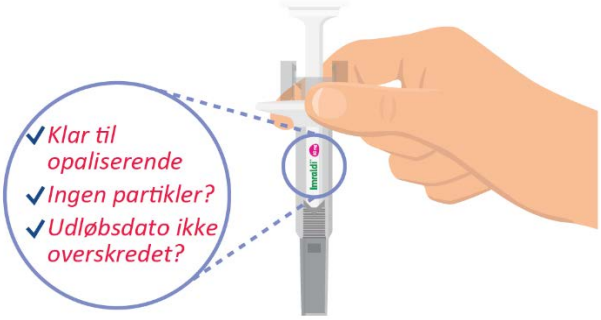
- Husk at vaske hænderne!
- Hætten må ikke tages af endnu!

2. Vent 15-30 minutter

Vent 15-30 minutter, så din fyldte injektionssprøjte kan nå stuetemperatur, hvilket kan medvirke til at reducere smerterne ved injektionen.

- Hætten må ikke tages af endnu!

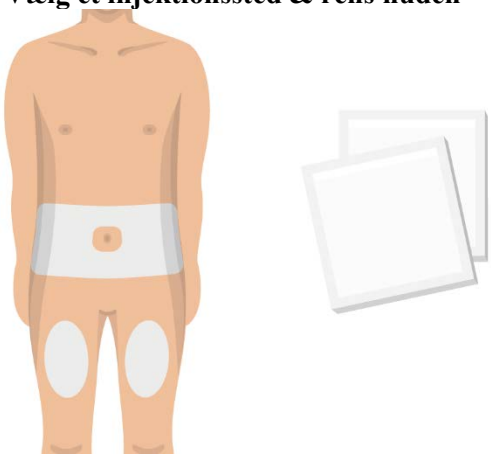
3. Kontrollér medicinen & udløbsdatoen



Kontrollér altid, at medicinen er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, og udløbsdatoen ikke er overskredet. Hvis din medicin ikke er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, eller udløbsdatoen er overskredet, må den ikke anvendes.
Du kan måske se en eller flere bobler, og det er okay. Der er ingen grund til at fjerne den.

- Hætten må ikke tages af endnu!

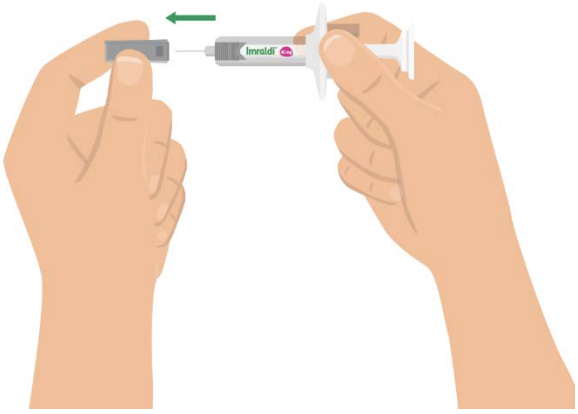
4. Vælg et injektionssted & rens huden



Vælg et injektionssted på kroppen. Det bedste sted er maven (bortset fra området omkring navlen) eller lårene.
Rens injektionsstedet med en spritserviet. Undlad at berøre området igen før injektionen.

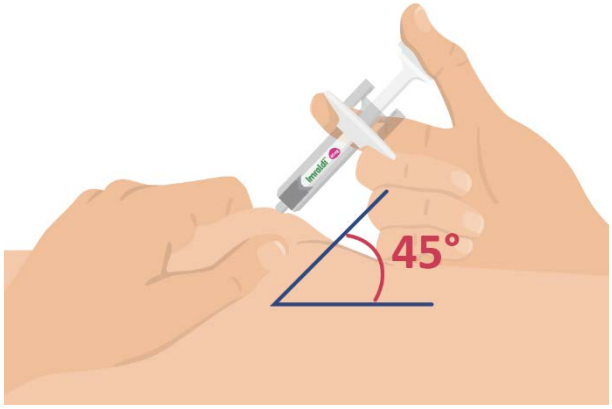
- Undgå hudområder, der er ømme, blåfarvede, arrede, skællende eller har røde pletter.

5. Træk kanylehætten af



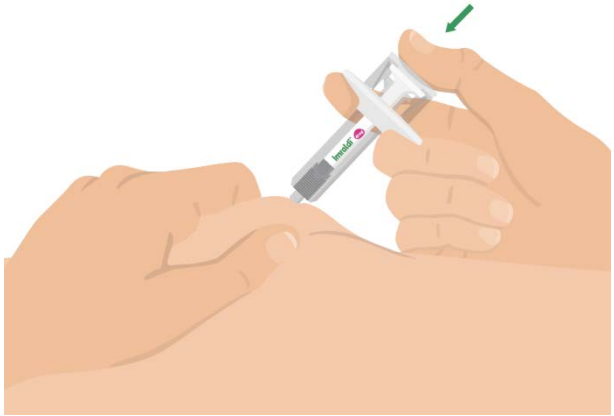
Træk forsigtigt kanylehætten af.
Det er normalt, at nogle få dråber væske kommer ud af kanylen.
Hvis du tager kanylehætten af, før du er klar til at injicere, **må du ikke sætte kanylehætten på igen**. Dette kan bøje eller beskadige kanylen. Du kan ved et uheld stikke dig selv eller tabe medicin.

6. Klem huden sammen & indfør kanylen



Klem forsigtigt huden sammen, og før kanylen helt i bund i en vinkel på ca. 45 grader.

7. Tryk stemplet helt i bund



Hold sprøjten fast, og tryk stemplet helt i bund.
Løft herefter tommelfingeren, så kanylen kan trække sig tilbage ind i sprøjtelegemet.

8. Fjern sprøjten & bortskaf den

Træk sprøjten væk fra huden.
Efter injektion af Imraldi skal du kontrollere, at kanylen har trukket sig tilbage, hvorefter den brugte sprøjte straks smides væk i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.

- Er du ikke sikker på, du har fået din dosis? Kontakt lægen, sygeplejersken eller apoteket.

Indlægsseddel: Information til patienten

Imraldi 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 til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Imraldi. Opbevar Patientkortet på dig under din behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Imraldi.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Imraldi 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 eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på http://www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi
3. Sådan skal du bruge Imraldi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Imraldi indeholder det aktive stof adalimumab, som er et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Imraldi er beregnet til behandling af:
- reumatoid artrit,
- polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- entesopati-relateret artrit,
- ankyloserende spondylitis,
- aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på AS,
- psoriasisartrit,
- psoriasis,
- hidrosadenitis suppurativa,
- Crohns sygdom,
- colitis ulcerosa og
- ikke-infektiøs uveitis.

Det aktive stof i Imraldi, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNFα), som er til stede i øget mængde ved betændelsessygdommene, der er anført ovenfor. Ved at binde til TNFα reducerer Imraldi betændelsesprocessen ved disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Imraldi bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil du evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til behandling af din reumatoide artrit.

Imraldi kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Imraldi sammen med methotrexat. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er betændelsessygdomme i leddene, som sædvanligvis viser sig i barndommen.

Imraldi bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn og unge i alderen fra 2 til 17 år og entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6-17 år. Patienterne vil muligvis først få anden sygdomsdæmpende medicin, såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil patienterne få Imraldi til behandling af deres polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relaterede artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme i rygsøjlen.

Imraldi bruges til at behandle ankyloserende spondylitis og aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Imraldi bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Imraldi kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og forbedre den fysiske funktion.

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en betændelsestilstand i huden, 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 meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. Imraldi bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge, der vejer 30 kg eller derover, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en langvarig, ofte smertefuld betændelseslignende (inflammatorisk) hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og abscesser (bylder), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Der kan også forekomme ar i de berørte områder.

Imraldi bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne og unge fra 12 år. Imraldi kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du kan muligvis få andre lægemidler først. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi.

Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i tarmen.

Imraldi bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi til at mindske symptomerne på din Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa hos voksne og børn

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i tyktarmen.

Imraldi bruges til at behandle moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og børn i alderen 6 til 17 år. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du måske først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke har tilstrækkelig effekt, vil du få Imraldi for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektiøs uveitis hos voksne og børn

Ikke-infektiøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Imraldi bruges til at behandle
- Voksne med ikke-infektiøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs 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). Imraldi virker ved at reducere denne inflammation.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Imraldi

Brug ikke Imraldi
- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imraldi (angivet i punkt 6).
- Hvis du har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose (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 alvorligt hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Imraldi.

Allergisk reaktion

- Hvis du har **allergiske reaktioner** med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Imraldi, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis du har en **infektion**, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge Imraldi. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Imraldi. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier, andre opportunistiske infektioner (usædvanlige infektioner i forbindelse med et svækket immunforsvar) og sepsis (blodforgiftning). Disse infektioner kan i sjældne tilfælde være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfornemmelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Imraldi.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af **tuberkulose** hos patienter i behandling med Imraldi, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Imraldi påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit Patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl lægen, hvis du har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose forekommer.
- Fortæl lægen, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B-virus

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af **hepatitis B-virus (HBV)**, hvis du har aktiv HBV-infektion, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. Imraldi kan reaktivere HBV-infektion hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV-infektion blive livstruende.

Over 65 år

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Imraldi. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Imraldi. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfornemmelse eller problemer med tænderne.

Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal **opereres eller have tandbehandling**, skal du fortælle din læge, at du tager Imraldi. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Imraldi.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler **demyeliniserende sygdom** (en sygdom, der angriber det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Imraldi. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer som ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vaccine

- Visse **vacciner** indeholder svækkede men levende former af sygdomsfremkaldende bakterier eller vira. Disse vacciner bør ikke gives under Imraldi-behandling. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn om muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før de påbegynder behandling med Imraldi. Hvis du får Imraldi, mens du er gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har **let hjertesvigt** og bliver behandlet med Imraldi, skal status for dit hjertesvigt 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 hjertesvigt (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Imraldi.

Feber, blå mærker, blødning eller blegt udseende

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødninger. Hvis du får **feber**, som ikke vil forsvinde, **blå mærker** eller **bløder** meget let eller er meget **bleg**, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse **kræft**typer hos børn og voksne, som tager Imraldi eller andre TNFα-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få **lymfom** (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv). Når du tager Imraldi, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog Imraldi. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller mercaptopurin sammen med Imraldi.
- Derudover er der set tilfælde af **ikke-melanom hudkræft** hos patienter, der tager Imraldi. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende mærker eller beskadigede områder ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af **kræft, der er forskellig fra lymfom,** hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNFα-hæmmer. Hvis du har KOL, eller du ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNFα-hæmmer er passende for dig.

Lupus-lignende syndrom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Imraldi resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklareligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Giv ikke Imraldi til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit.
- Anvend ikke 40 mg fyldt pen, hvis der anbefales andre doser end 40 mg.

Brug af anden medicin sammen med Imraldi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Imraldi kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Imraldi sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Imraldi bør ikke kombineres med anakinra eller abatacept på grund af den mulige øgede risiko for infektioner, herunder alvorlige infektioner, og andre potentielle farmakologiske indvirkninger. 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 injektion med Imraldi.
- 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.
- Imraldi bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var i følge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Imraldi kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Imraldi, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Imraldi under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Imraldi kan i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Du kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt (vertigo) og synsforstyrrelser, efter at Imraldi er taget.

Imraldi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,4 ml-dosis, dvs. det i det er væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Imraldi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen findes kun som en 40 mg-dosis. Det er derfor ikke muligt at anvende Imraldi fyldt injektionssprøjte og fyldt pen til administration til pædiatriske patienter, der har brug for mindre end en fuld 40 mg-dosis. Hvis der er behov for en alternativ dosis, skal der benyttes andre præsentationer, der giver mulighed herfor.

Imraldi injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloartritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid artrit, kan du fortsætte med methotrexat under behandling med Imraldi. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Imraldi anvendes alene.

Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Imraldi-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne med entesopatirelateret artrit

Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg

Den anbefalede dosis Imraldi er 20 mg hver anden uge.

Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede dosis Imraldi er 40 mg hver anden uge.

Voksne med psoriasis

Den sædvanlige dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi så længe, din læge har fortalt dig. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med plaque-psoriasis

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.

Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Startdosis ved hidrosadenitis suppurativa er sædvanligvis 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på én dag) 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Unge med hidrosadenitis suppurativa fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere

Den anbefalede startdosis af Imraldi er 80 mg (som 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 på Imraldi 40 mg hver anden uge, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Voksne med Crohns sygdom

Startdosis for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg (som to injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende 2 uger senere. Hvis en hurtigere virkning er nødvendig, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på én dag) 2 uger senere, og derefter 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 40 mg, efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan lægen øge dosis til 20 mg hver uge.

Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Voksne med colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis Imraldi til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg indledningsvis (dosen kan gives som fire 40 mg-injektioner på én dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to 40 mg-injektioner på én dag) to uger senere og herefter

40 mg hver anden uge. Hvis denne dosis ikke har tilstrækkelig virkning, kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Børn og unge med colitis ulcerosa

Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg

Den sædvanlige startdosis er 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag), efterfulgt af 40 mg (som én injektion på 40 mg) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 40 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover

Den sædvanlige startdosis er 160 mg (som fire injektioner på 40 mg på én dag eller to injektioner på 40 mg pr. dag på to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (som to injektioner på 40 mg på én dag) to uger senere. Derefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.

Patienter, der fylder 18 år, mens de får 80 mg hver anden uge, skal fortsætte med deres ordinerede dosis.

Voksne med ikke-infektiøs uveitis

Den sædvanlige dosis for voksne med ikke-infektiøs uveitis er en startdosis på 80 mg (som to injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere Imraldi, så længe din læge har sagt.

Ved ikke-infektiøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Imraldi.
Imraldi kan også anvendes alene.

Børn og unge fra 2 år med kronisk ikke-infektiøs uveitis

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 20 mg hver anden uge med methotrexat.

Dit barns læge kan også ordinere en induktionsdosis på 40 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis.

Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere

Den sædvanlige dosis af Imraldi er 40 mg hver anden uge med methotrexat.

Din læge kan også ordinere en induktionsdosis på 80 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis.

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Imraldi gives ved injektion under huden (subkutan injektion). For en brugsanvisning henvises til punkt 7.

Hvis du har brugt for meget Imraldi

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Imraldi hyppigere, end du skal, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet og forklare, at du har taget mere medicin end nødvendigt. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Imraldi

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Imraldi, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Imraldi

Beslutningen om at stoppe med at bruge Imraldi skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, 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 eller mere efter den sidste Imraldi injektion.

Søg omgående lægehjælp, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:
- kraftigt 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 et eller flere af 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, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed.

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelig (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;
- smerter i musklerne.

Almindelig (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 kønsorganerne (indre kønsorganer);
- urinvejsinfektion;
- svampeinfektioner;
- ledinfektioner;
- godartede svulster;
- hudkræft;
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi);
- dehydrering (væskemangel);
- humørsvingninger (inklusive depression);
- angst;
- søvnbesvær;
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed;
- migræne;
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter);
- synsforstyrrelser;
- betændelse i øjet;
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne;
- vertigo (en fornemmelse af at snurre rundt);
- fornemmelse af hurtige hjerteslag;
- højt blodtryk;
- rødmen;
- hæmatom (en fast hævelse med størknet blod);
- hoste;
- astma;
- kortåndethed;
- blødning i mave-tarm kanalenen;
- 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;
- brystsmerter;
- ødem (ophobning af væske i kroppen, der medfører, at det berørte væv hæver);
- 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, herunder kræft i lymfesystemet (lymfom) og melanom (en slags hudkræft);
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (som oftest en tilstand kaldet sarkoidose);
- vaskulitis (betændelse i blodkar);
- rysten;
- neuropati (nervebeskadigelse);
- slagtilfælde;
- høretab, summen for ørerne;
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag;
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler;
- myokardieinfarkt;
- 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;
- hævelse i ansigtet;
- inflammation i galdeblæren, galdesten;
- fedtlever (ophobning af fedt i leverceller);
- 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 betændelse i synsnerven til øjet og Guillain-Barré syndrom, en tilstand, 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 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 estimeres ud fra forhåndenværende data):

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig);
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft);
- Kaposis sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden;
- leversvigt;
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed);
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille).

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver.

Disse inkluderer:

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal af hvide blodlegemer;
- nedsat antal af røde blodlegemer;
- forhøjede lipider i blodet;
- forhøjede leverenzymer.

Almindelig (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 (leverblodtest)

Sjælden (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 Imraldi efter den udløbsdato, der står på etiketten på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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 Imraldi fyldt pen opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst31 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, skal pennen bruges indenfor 31 dage eller kasseres, også selv om den lægges tilbage i køleskab.
Du skal registrere den dato, hvor pennen først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imraldi indeholder

- Aktivt stof: adalimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumphosphat monobasisk monohydrat, natriumphosphat dibasisk heptahydrat, ravsyre, natriumsuccinat dibasisk, histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, mannitol, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Imraldi 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som en 0,4 ml klar til opaliserende og farveløs til lysebrun opløsning.

Imraldi findes i pakninger, der indeholder 1, 2, 4 eller 6 fyldt(e) pen(ne) indeholdende en fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med en kanyle af rustfrit stål, en stiv kanylebeskytter og et gummistempel til patientbrug. Der er henholdsvis 2, 2, 4 eller 6 spritservietter indeholdt i pakningerne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

Fremstiller:
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

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

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

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

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

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.

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

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

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

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

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

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

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

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

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

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40 212 601 407

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

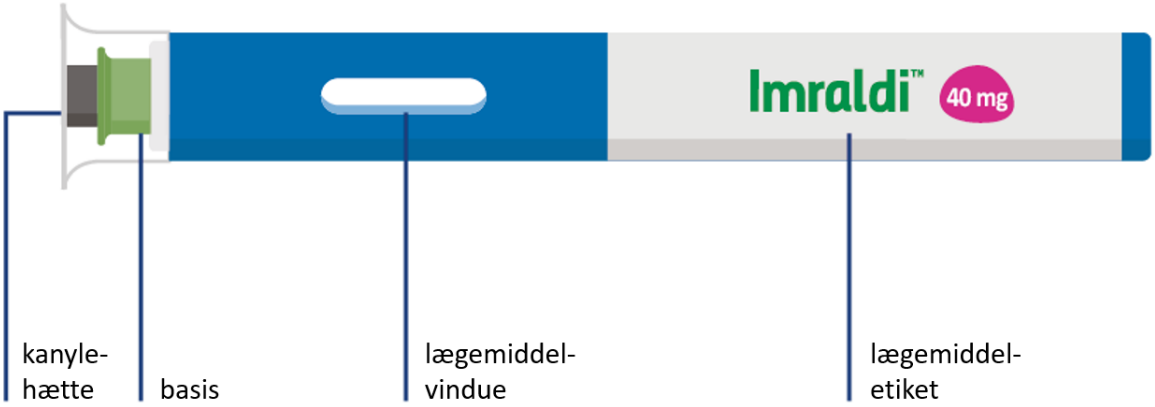
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

7. Brugsanvisning

Følg omhyggeligt denne brugsanvisning, og du vil hurtigt udvikle en sikker injektionsrutine.

- Før du begynder med at injicere, skal du bede lægen eller sygeplejersken om at vise dig, hvordan du bruger din fyldte pen. Lægen eller sygeplejersken skal sikre sig, at du kan bruge pennen korrekt.

Din fyldte pen med enkeltdosis



Der er ingen knap på din fyldte pen.
Kanylen er skjult under den grønne basis. Når du trykker den fyldte pen fast mod huden, vil injektionen starte automatisk.

Behandling af din fyldte pen

Opbevaring af pen

- Opbevar pennen i køleskabet. Den må ikke nedfryses.
- Opbevar pennen i dens karton og beskyttet mod lys.
- Opbevar pennen utilgængeligt for børn.

Bortskaffelse af pen

- Hver pen må kun bruges én gang. Genbrug aldrig en pen.
- Smid din brugte pen i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Advarsler

- Hvis du taber pennen med hætten PÅ, er det okay at anvende pennen.
  Hvis du taber pennen med hætten AF, må den ikke anvendes. Kanylen kan være snavset eller beskadiget.
- Anvend ikke en beskadiget pen.

Behandling af injektionssted

- Vælg et fedtholdigt område til injektion:
  Fedtholdige områder, som din mave, er almindeligvis de bedste injektionssteder. Fedtholdige områder er gode til korrekt indføring af kanylen.
- Brug forskellige injektionssteder hver gang:
  Når der skal vælges et injektionssted, skal det være et område, der ikke har været anvendt for nylig, for at undgå ømhed og blåfarvning.

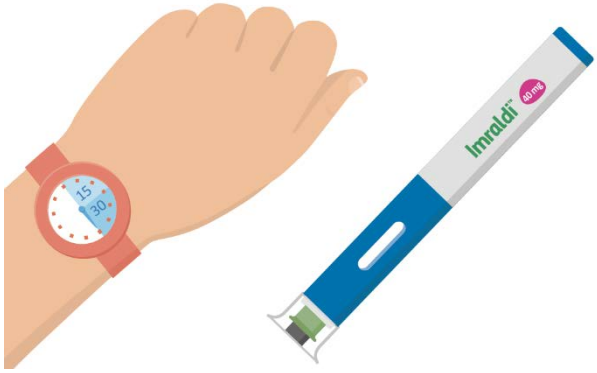
Sådan injiceres med den fyldte pen

1. Saml materialerne sammen

Anbring den fyldte pen og spritservietter på en ren, tør overflade.

- Husk at vaske hænderne!
- Hætten må ikke tages af endnu!

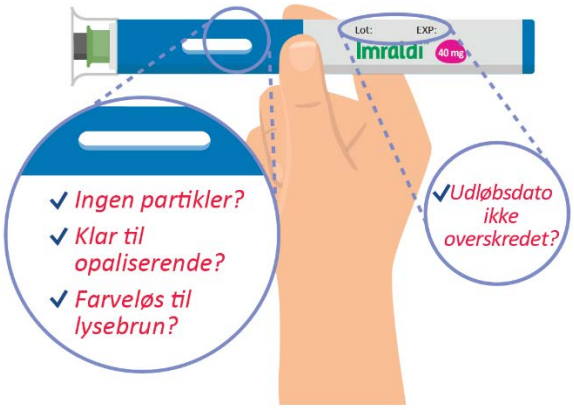
2. Vent 15-30 minutter



Vent 15-30 minutter, så din fyldte pen kan nå stuetemperatur, hvilket kan medvirke til at reducere smerterne ved injektionen.

- Hætten må ikke tages af endnu!

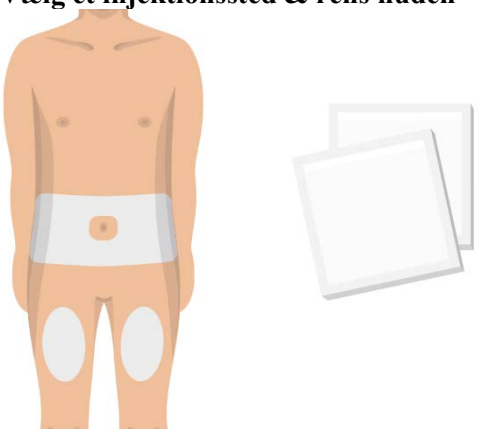
3. Kontrollér medicinen & udløbsdatoen



Kontrollér altid, at medicinen er klar til opaliserende, farveløs til lyebrun og fri for partikler, og udløbsdatoen ikke er overskredet. Hvis din medicin ikke er klar til opaliserende, farveløs til lysebrun og fri for partikler, eller udløbsdatoen er overskredet, må den ikke anvendes.
Du kan måske se en eller flere bobler, og det er okay. Der er ingen grund til at fjerne den.

- Hætten må ikke tages af endnu!

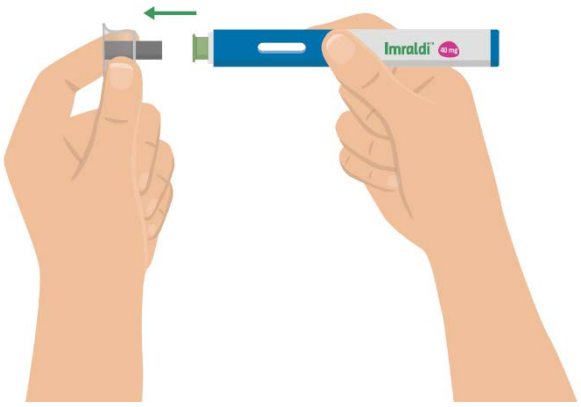
4. Vælg et injektionssted & rens huden



Vælg et injektionssted på kroppen. Det bedste sted er maven (bortset fra området omkring navlen) eller lårene.
Rens injektionsstedet med en spritserviet. Undlad at berøre området igen før injektionen.

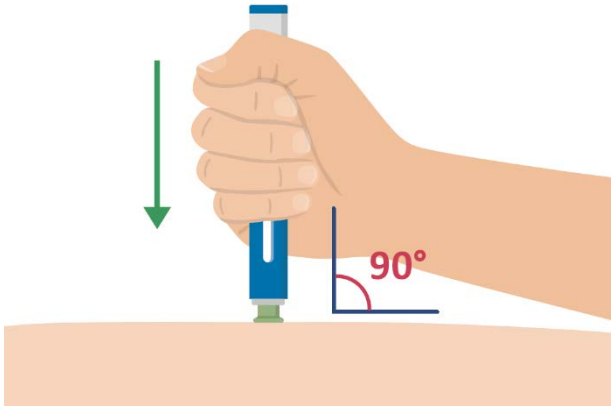
- Undgå hudområder, der er ømme, blåfarvede, arrede, skællende eller har røde pletter.

5. Træk den klare kanylehætte af



Træk forsigtigt den klare kanylehætte af med en metalmidterdel fra pennen.
Det er normalt, at nogle få dråber væske kommer ud af kanylen.
Hvis du tager kanylehætten af, før du er klar til at injicere, **må du ikke sætte kanylehætten på igen**.
Dette kan bøje eller beskadige kanylen. Du kan ved et uheld stikke dig selv eller tabe medicin.

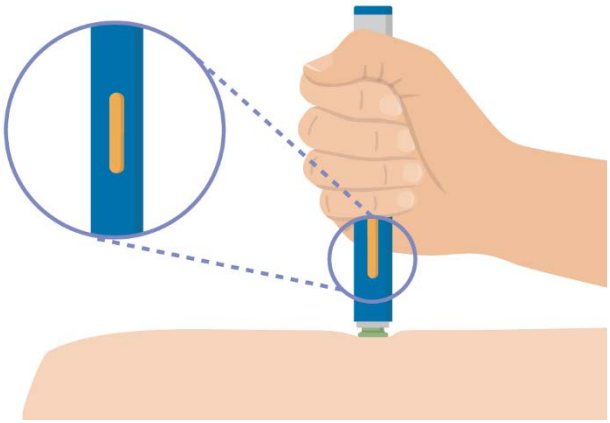
6. Anbring den grønne basis, tryk ned og hold



Anbring den grønne basis vinkelret (90 grader) på huden, og tryk hele den fyldte pen fast ned for at starte injektionen.

- Injektionen starter, når du trykker ned. Du hører muligvis et 1. klik.

7. Fortsæt med at holde



Hold pennen mod huden, indtil den gule indikator fylder lægemiddelvinduet og stopper med at bevæge sig.

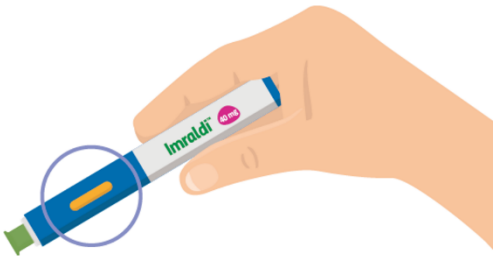
- Adskillige sekunder senere hører du muligvis et 2. klik.

8. Kontrollér at injektionen er gennemført & bortskaf pennen

Du har fået din dosis, hvis...

✓ *"Hele" vinduet er gult*

✓ *Intet medicin er sivet ud (en lille dråbe er okay)*



Efter injektion af Imraldi skal du kontrollere, at hele lægemiddelvinduet er gult.
Smid den brugte pen væk i en specialbeholder som anvist af lægen, sygeplejersken eller apoteket.

- Er du ikke sikker på, du har fået din dosis? Kontakt lægen, sygeplejersken eller apoteket.