

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kromeya 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hver fyldte 0,8 ml enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

Kromeya 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Hver fyldt 0,8 ml enkeltdosis pen indeholder 40 mg adalimumab.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Kromeya 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.

Kromeya 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

Kromeya er i kombination med methotrexat indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år, som har haft et utilstrækkeligt respons på en eller flere

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

Entesopati-relateret arthritis

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

Aksial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

Kromea er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, men med objektive tegn på inflammation ved forhøjet CRP og/eller MRI, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for NSAID.

Psoriasisarthritis

Kromea er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisarthritis 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

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Kromea 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.

Crohns sygdom

Kromea 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

Kromea 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

Kromea 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.

Uveitis

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

Den anbefalede dosis af Kromea 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 Kromea.

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

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Behandlingsafbrydelse

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

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

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

Den anbefalede dosis af Kromea til patienter med ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg adalimumab givet som enkelt-dosis 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 Kromea-dosis til voksne patienter er en startdosis på 80 mg subkutan, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start en uge efter den første dosis.

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

Patienter med utilstrækkeligt respons på Kromea 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.

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Crohns sygdom

Det anbefalede Kromea 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 en dag eller som to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 80 mg i uge 2 (givet som to injektioner af 40 mg på en dag), anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

Efter induktionsbehandling, er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge via subkutan injektion. Alternativt, kan Kromea gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Kromea, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

Under vedligeholdelsesbehandling kan kortikosteroider nedtrappes i overensstemmelse med retningslinier for klinisk praksis.

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Colitis ulcerosa

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

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Kromea 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Kromea 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 med Kromea anbefales ikke til patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Uveitis

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

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år

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

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

Patient vægt	Dosisregime
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Entesopati-relateret artrit

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

Tabel 2. Kromea-dosis til patienter med entesopati-relateret artrit

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

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Tabel 3. Kromea-dosis til pædiatriske patienter med plaque-psoriasis

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

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

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

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

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Crohns sygdom hos børn

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

Tabel 4. Kromea-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.

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 5. Kromea-dosis til patienter med uveitis

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

Når Kromea 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 Kromea til patienter under 2 år til denne indikation.

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Pædiatrisk colitis ulcerosa

Adalimumabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 4-17 år er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data. Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn under 4 år til denne indikation.

Psoriasisartrit og aksial spondyloarthritis inklusive ankyloserende spondylitis

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

Administration

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

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

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Kromea, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Kromea 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 Kromea 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 Kromea 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 Kromea-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 Kromea startes.

Inden start af behandling med Kromea 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 Kromea.

Andre opportunistiske infektioner

Opportunistiske infektioner, inklusive invasive fungicide infektioner, 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 Kromea 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 Kromea. 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 Kromea, 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 Kromea 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 Kromea overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediaær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Kromea og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediaær uveitis.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner relateret til 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 Kromea straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

Sjældne post-marketing tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse 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 Kromea 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 Kromea overvejes til sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Alle patienter og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppressiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Kromea. 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 Kromea, 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 Kromea.

Vaccinationer

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

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

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

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

Behandling med Kromea 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 Kromea udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Kromea (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med 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 Kromea, 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 forsnævninger.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Hjælpemidler med kendt virkning

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør overveje at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste Kromea-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 et levende født spædbarn med en større misdannelse var 6/69 (8,7%) hos de adalimumab-behandlede kvinder med RA og 5/74 (6,8%) hos de ubehandlede kvinder med RA (ukorrigerede OR 1,31; 95% KI 0,38-4,52) og 16/152 (10,5%) hos de adalimumab-behandlede kvinder med CD og 3/32 (9,4%) hos ubehandlede kvinder med CD (ukorrigerede OR 1,14; 95% KI 0,31-4,16). Den korrigerede OR (som tager højde for baseline forskelle) var 1,10 (95% KI 0,45-2,73) for RA og CD kombineret.

Der var ingen klar forskel mellem adalimumab-behandlede og ubehandlede kvinder i forhold til de sekundære endepunkter spontan abort, mindre misdannelser, for tidlig fødsel, fødselsvægt eller alvorlige eller opportunistiske infektioner, og der blev ikke rapporteret om dødsfaldsler eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

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

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

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

Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det maternale serumniveau. Når immunglobulin G proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav bioiltgængelighed. Der forventes ingen effekt hos den/det brystnærede nyfødte/spædbarn. Kromea 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

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

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier i dette afsnit vedrørende patienter, som lider af hidrosadenitis suppurativa, er kun inkluderet af sundhedsmæssige årsager. Bemærk dog, at Kromea ikke er beregnet eller godkendt til behandling af hidrosadenitis suppurativa.

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 entesopati-relateret artrit) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisartrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier, som omfattede 6.089 patienter, der fik 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 sinusitis), reaktioner på injektionsstedet (erytem, kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte.

Der er rapporteret alvorlige bivirkninger for adalimumab. TNF-antagonister, så som 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 perifer demyeliniseringsforstyrrelser samt rapporter om lupus, lupus-relaterede tilstande og Stevens-Johnson syndrom.

Pædiatrisk population

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

Tabel over bivirkninger

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

Tabel 6
Bivirkninger

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme *	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes-pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelssinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
		ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidiodomycose, histoplasmose og mycobakterium 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), benign neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom, Merkelcelle karcinom (neuroendokrint karcinom) ¹⁾
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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, insomni
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack 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⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Sjælden	Lungefibrose ¹⁾
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflux sygdom, Sjøgrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation ¹⁾
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymmer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatit reaktivering af hepatitis B ¹⁾ autoimmune hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt),
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasia, hyperhidrosie 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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet *	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase
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

Hidrosadenitis suppurativa

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

Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som 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 (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2% af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn var infektionshyppigheden 1,51 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede

patienter. Infektionerne var primært nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og 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 tuberkulose-tilfælde 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 entesopati-relateret 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. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og uveitis blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller 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 hudkræft-tilfælde 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 opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit 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).

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

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid artrit-studie I-V. I disse havde 11,9% af de adalimumab-behandlede patienter og 8,1% af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofniveauer ved *baseline* positive titere efter 24 uger. To patienter ud af 3.441, som blev behandlet med adalimumab i alle reumatoid artrit og psoriasisartrit-studier, udviklede kliniske tegn, der tydede på et nyopstået lupuslignende syndrom. Patienternes tilstand forbedredes efter ophør med behandlingen. Ingen patienter udviklede 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 entesopati-relateret artrit i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 6,1% af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat.

Der forekom ingen ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6% (5/192) af patienterne, hvoraf 4 havde fået samtidig behandling med immunsuppressiva ved *baseline*.

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

I studier hos voksne med Crohns sygdom blev der set en højere forekomst af maligne og alvorlige infektionsrelaterede bivirkninger ved kombination af 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Kromea 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 IC₅₀ på 0,1-0,2 nM.).

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid arthritis observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med *baseline*. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager 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 arthritis, Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Hos patienter med Crohns sygdom sås en reduktion i antallet af celler med ekspresion af inflammatoriske markører i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNF α -ekspresion. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

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

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 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 deltstudie. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg Adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et 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, adalimumab monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledsader ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg 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 7.

Tabel 7
ACR-respons i placebokontrollerede studie
(Procent 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	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 måneder	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 måneder	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^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**

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

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

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

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

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

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

Respons	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/ MTX n=268	p-værdi ^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 arthritis. Responset i de to monoterapi-arme var ens ($p = 0,447$). Ud af 342 patienter som startede i det åbne forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab monoterapi eller adalimumab/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid arthritis 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 signifikant mindre radiografisk progression hos adalimumab-/methotrexat- patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 9).

I den åbne forlængelse af RA-studie III opretholdtes reduktionen i progressionshastigheden af strukturel ødelæggelse i 8 og 10 år hos en delmængde af patienterne. 81 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg adalimumab hver anden uge, blev radiografisk evalueret efter 8 år. Blandt disse viste 48 patienter ingen progression af strukturel ødelæggelse defineret som ændring af mTSS fra *baseline* på 0,5 eller mindre. 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 9
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

^amethotrexat

^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab.

^cBaseret på ranganalyse

^dLedspalteforsnævring

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

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

	MTX 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

^ap-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

^bp-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test

^cp-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 henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7%.

Livskvalitet og fysisk funktion

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

adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre studier (RA-studie I, III, IV).

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med 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 end for 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.

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 polyarthritis og udvidet oligoarthritis).

pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser NSAID og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag) I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m² 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 11.

Tabel 11
Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase

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

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m² op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i yderligere 32 uger eller indtil opblussen af sygdommen. Kriterier for opblussen af sygdommen var defineret som en forværring på $\geq 30\%$ i forhold til *baseline* af ≥ 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 12
Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet

Stratum	MTX		Uden MTX	
Fase				
Åben indkøringsfase uge 16				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Resultater af effekt				
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 svgdom	> 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/m² legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesopati-relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati-relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m² 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/m² legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 192 uger. Det primære endepunkt var den procentvise ændring i antallet af led med aktiv artrit (hævelse, som ikke skyldes deformitet, eller led med tab af bevægelse plus smerte og/eller ømhed) fra *baseline* til uge 12, som blev opnået med et median fald på -62,6 % (median 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 entesopati-relateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR70-respons.

Aksial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede 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. Nioghalvfjerds (20,1%) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog 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 non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser.

I det største AS-studie I med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 13).

Tabel 13
Effekt respons i placebokontrolleret 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 på <0,001, <0,01 for alle sammenligning 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 SF36 og ankyloserende spondylitis livskvalitetsspørgeskema (ASQoL).

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

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede dobbeltblindede, placebokontrollerede studier hos patienter med non-radiografisk aksial spondyloarthritis (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I evaluerede patienter med aktiv nr-axSpA. Studie nr-axSpA II var et behandlings-seponerings-studie hos patienter med aktiv nr-axSpA, som opnåede remission i den åbne periode af behandlingen med 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 statistisk signifikante forbedringer på tegn og

symptomer på aktiv nr-axSpA hos patienter i behandling med adalimumab sammenlignet med placebo (Tabel 14).

Tabel 14
Respons på effektmål i placebokontrolleret 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 and 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 henholdsvis $p < 0,001$, $< 0,01$ og $< 0,05$ for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo.

Forbedring af tegn og symptomer blev opretholdt med adalimumab-behandling i den 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 henholdsvis uge 156 og uge 104.

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev vurderet ved brug af HAQ-S og SF-36 spørgeskemaer. 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.

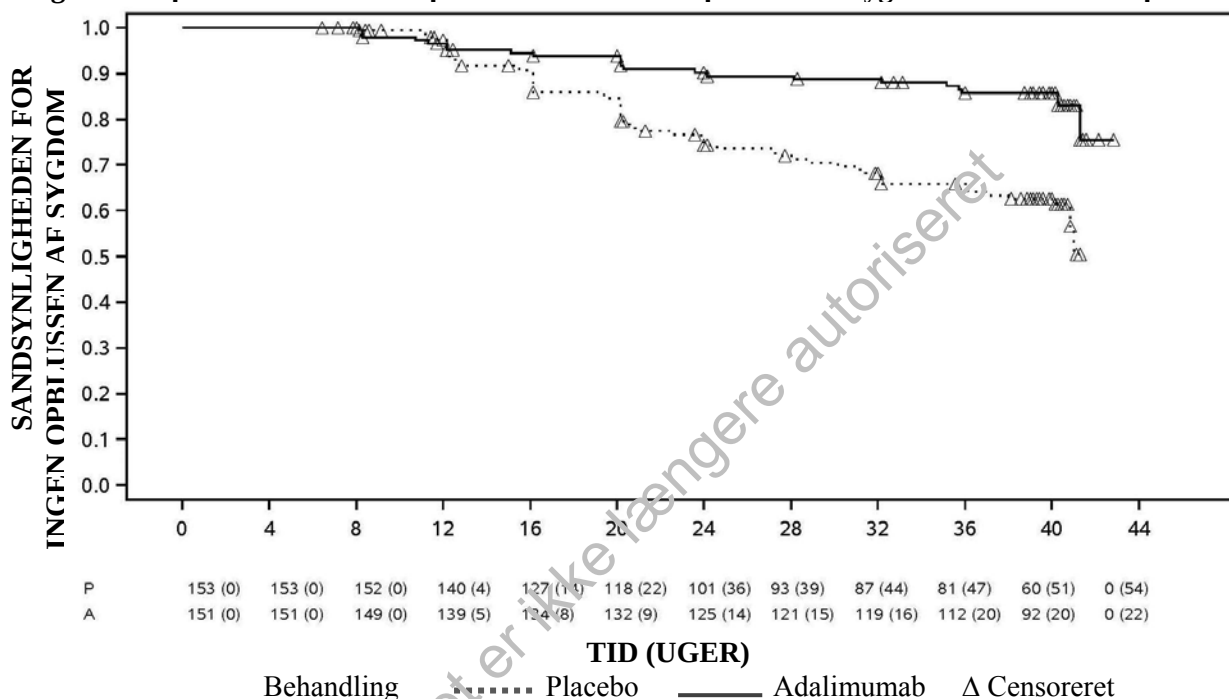
Studie nr-axSpA II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0), som havde utilstrækkeligt respons på ≥ 2 NSAIDs, eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAIDs deltog i den åbne periode af studie nr-axSpA II, hvor de fik 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 $\geq 2,1$ 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 fortsat 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 15).

Tabel 15
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 $\geq 1,3$ men $< 2,1$ ved 2 på hinanden følgende besøg.

***, ** Statistisk signifikant ved $p < 0,001$ og $< 0,01$, henholdsvis, ved alle sammenligninger af 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 methotrexat. I PsA-studie II blev 100 patienter, som havde utilstrækkeligt respons på DMARD-terapi, behandlet i 24 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 Kromeya hos patienter med ankyloserende spondylitis-lignende psoriasis-artropati, da kun få patienter er blevet undersøgt.

Tabel 16
ACR-respons i placebokontrollerede psoriasisartrit-studier
(Procentdel af patienter)

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

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

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

N/A ikke relevant

ACR-respons i PsA-studie I var det samme med og uden methotrexat.

ACR-respons blev opretholdt i det åbne forlængelsesstudie i op til 136 uger.

De radiografiske forandringer blev evalueret i psoriasisartrit-studierne. Der blev taget røntgenbilleder af hænder, håndled og fødder ved *baseline* og uge 24 i den 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 arthritis).

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

Af de forsøgspersoner, som blev behandlet med adalimumab uden at vise progression radiografisk fra *baseline* til uge 48 ($n=102$), viste 84 % fortsat ingen progression radiografisk i løbet af de 144 ugers behandling.

Patienter, der blev behandlet med adalimumab, viste en statistisk signifikant forbedring i den fysiske funktion, målt ved hjælp af HAQ og *Short Form Health Survey* (SF 36), sammenlignet med placebo ved uge 24. Den forbedrede fysiske funktion fortsatte i den åbne forlængelse frem til uge 136.

Plaque-psoriasis hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis ($\geq 10\%$ BSA-involvering 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 dobbeltblindet studie (Psoriasis-studie III) med voksne patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og samtidig psoriasis på hænder og/eller fødder, som var kandidater til systemisk behandling.

I Psoriasis-studie I (REVEAL) blev 1.212 patienter evalueret i tre behandlingsperioder. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab i en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Efter 16 ugers behandling gik de patienter, der mindst havde opnået et PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75% i forhold til *baseline*), over i periode B og fik åben 40 mg adalimumab hver anden uge. Patienter, der opretholdt $\geq$ PASI 75-respons ved uge 33, og som oprindeligt var randomiseret til aktiv behandling i periode A, blev randomiseret igen i periode C til at få enten 40 mg adalimumab hver anden uge eller placebo i yderligere 19 uger. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige *baseline*-PASI-score 18,9, og *baseline*-PGA-score varierede fra "moderat" (53% af de inkluderede patienter) til "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 $\geq$ PASI 50-respons ved uge 8 og/eller 12, fik ikke yderligere dosisøgning. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige *baseline*-PASI-score 19,7, og *baseline*-PGA-score varierede sig fra "let" ($<1\%$) til "moderat" (48%), "alvorlig" (46%) og "meget alvorlig" (6%).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3 psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor 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 17 og 18).

Tabel 17
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: <i>Clear/minimal</i>	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procent af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation		
^b p<0,001, adalimumab versus Placebo		

Tabel 18
Ps-studie II (CHAMPION)
Effektræsultater 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: <i>Clear/minimal</i>	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 35% (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-responderer 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* responserater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59, 0 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderer, 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 henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderer deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et åbent forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasisssymptomer 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 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 19). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA $\geq$ 10% (60 % af patienterne) og BSA<10% og $\geq$ 5% (40 % af patienterne)).

Tabel 19
Ps studie IV Effekteresultater ved 16, 26 and 52 uger

Endepunkter	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clear/minimal og $\geq$ 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 vs. placebo					

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

Tabel 20: Effektnesultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8mg/kg hver anden uge N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: <i>clear/minimal</i> ^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.

Crohns sygdom hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blinde, placebokontrollerede 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 non-responders blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

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

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

Tabel 21
Induktion af klinisk remission og respons
(Procent af patienterne)

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

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

* p<0,001

** p<0,01

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

I CD-studie III havde 58% (499/854) af patienterne klinisk respons i uge 4 og blev vurderet i den primære analyse. Blandt patienter med klinisk respons i uge 4 havde 48% tidligere været eksponeret for anden TNF-antagonist. Rater for vedligeholdelse af remission- og respons er vist i Tabel 22. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

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

	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 andelen

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

^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 respondere (se pkt. 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I og CD-studie II blev der i uge 4 opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke inflammatoriske 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.

Crohns sygdom hos børn

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

Patient vægt	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 remission af fistler			
	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge	Lav dosis 20/10 mg hver anden uge	P-værdi¹
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 immunomodulerende-midler²	N=60	N=57	
Uge 52	30,0%	29,8%	0,983
Remission af fistler³	N=15	N=21	
Uge 26	46,7%	38,1%	0,608
Uge 52,	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-værdi for sammেলigning 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.

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

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

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 placebokontrollerede studier.

I studie UC-I blev 390 TNF-antagonist-naïve patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg 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 ≤ 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 26.

Tabel 26
Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II
(Procent 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 $\leq$ 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-naïve 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-infektøs intermediaær, 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 nedtrappingsplan med komplet seponering af kortikosteroid ved uge 15.

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

Det primære effektmål i begge studier var tid til behandlingssvigt.

Behandlingssvigt blev defineret som et multipelt sammensat endepunkt bestående af inflammatoriske korioretinale og/eller inflammatoriske retinale vaskulære læsioner, antal celler i det anteriore kammer (AC), grad af glaslegemeslørning (VH) og bedste korigerede synsstyrke (BCVA).

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 27). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt *versus* placebo (se figur 2).

Tabel 27
Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II

Analyse Behandling	N	Behand- lingsvigt N (%)	Gennem- snitlig tid til behand- lingsvigt (måned)	HR ^a	CI 95% for HR ^a	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

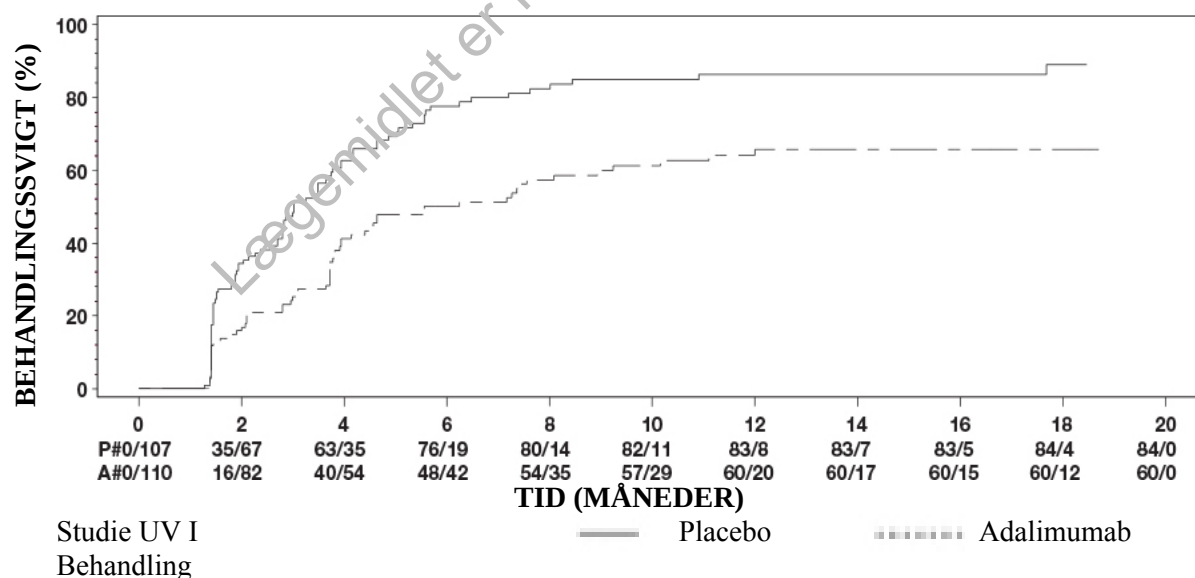
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censoreret på tidspunktet for frafald.

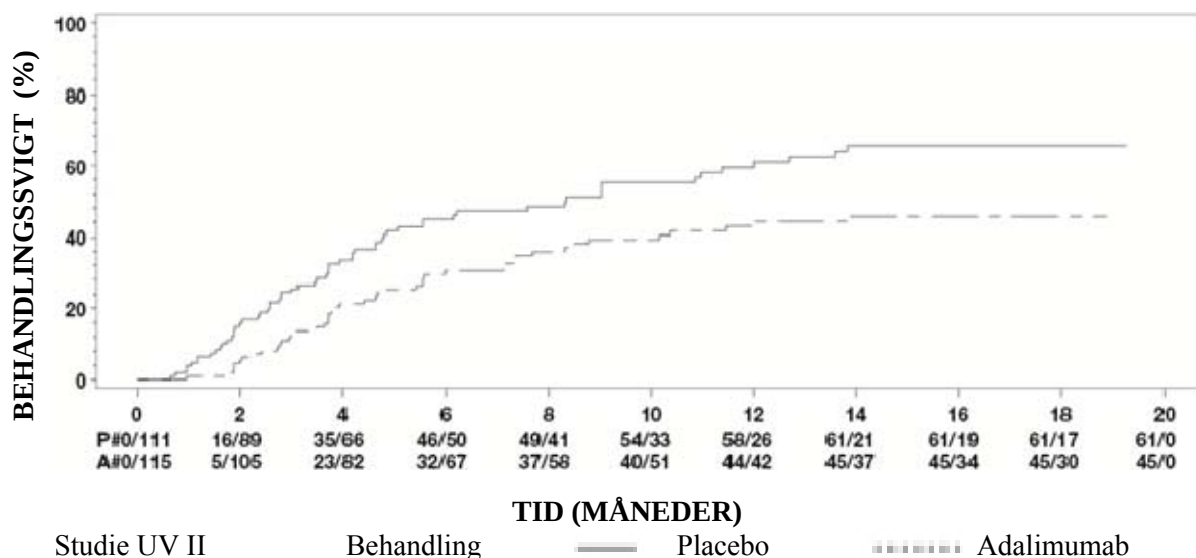
a HR af adalimumab vs placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

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, opsummerer 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 417 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsfølgelse af studierne UV I og UV II, blev 46 patienter anset for ikke egnede (f.eks. udviklede komplikationer sekundært til diabetisk retinopati på grund af kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære effektanalyse. Ud af de 371 resterende patienter opnåede 276 egnede patienter 78 uger med åben adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 222 (80,4%) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg pr. dag og 184 (66,7%) var både steroidfri og inaktive. BCVA blev enten forbedret eller vedligeholdt (<5 forringelse i forhold til bogstaver) i 88,4% af øjnene i uge 78. Blandt de patienter, der afbrød studiet inden uge 78, blev 11% afbrudt på grund af bivirkninger og 5% 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 numerisk en fordel ved farvesyn i Studie UV I og ved farvesyn, langsyn og nærsyn i studie UV II.

Pædiatrisk uveitis

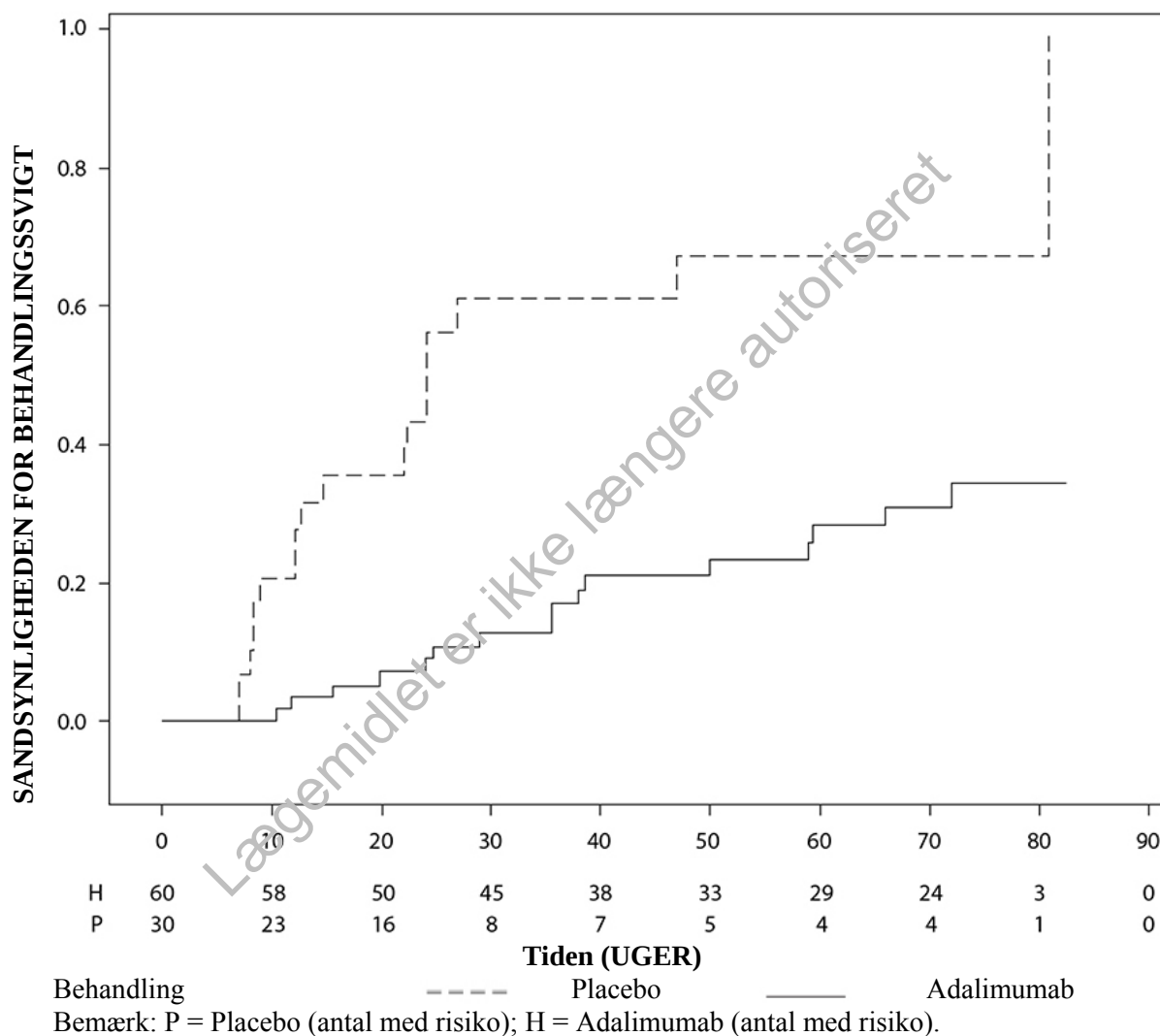
Adalimumabs sikkerhed og virkning undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til <18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo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

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

Klinisk respons

Adalimumab forsinkede tiden til behandlingssvigt signifikant sammenlignet med placebo (se figur 3, $P < 0,0001$ fra log rank test). Mediantiden til behandlingssvigt var 24,1 uge for patienter behandlet med placebo mens mediantiden til behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab ikke var målbar, da mindre end halvdelen af disse patienter oplevede behandlingssvigt. Adalimumab nedsætter signifikant risikoen for behandlingssvigt med 75 %, som vist med hazard ration sammenlignet med placebo ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



Immunogenicitet

Anti-adalimumab antistoffer kan udvikles i løbet af adalimumab-behandlingen. Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende adalimumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa, se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og distribution

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

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

Efter administration af 24 mg/m² (op til et maksimum på 40 mg) subkutan hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* (værdier målt fra uge 20 til 48) $5,6 \pm 5,6$ µg/mL (102 %CV) uden samtidig methotrexat og $10,9 \pm 5,2$ 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/m², var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m² (op til maksimalt 40 mg) subkutan hver anden uge til patienter med entesopati-relateret artrit i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved *steady state* (målt i uge 24) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml for adalimumab uden samtidig methotrexat og $11,8 \pm 4,3$ µg/ml med samtidig methotrexat.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge til voksne non-radiografisk aksial spondylarthritis patienter var den gennemsnitlige ($\pm$ SD) dal-*steady state*-koncentration ved uge 68 $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige *steady state* dal-koncentration af adalimumab 5 µg/ml ved monoterapi-behandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

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

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: enten standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer ($\pm$ SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml for patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml for patienter < 40 kg (80/40 mg).

Hos patienter, som blev på deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige laveste ($\pm$ SD) adalimumab-koncentration $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml for standard-dosis-gruppen og $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml for lav-dosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serum-koncentration af adalimumab $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg ugentlig) og $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos voksne 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 μ g/ml i induktionsperioden. Der blev observeret gennemsnitlige *steady state* dal-koncentrationer på omkring 8 μ g/ml hos colitis ulcerosa patienter, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

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 μ g/ml ved *steady state*.

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

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populationsmodeller og simulering viser sammenlignelig adalimumab-eksponering og virkning hos patienter behandlet med 80 mg hver anden uge, når der sammenlignes med 40 mg hver uge (herunder voksne patienter med RA, HS, UC, CD eller psoriasis, unge patienter med HS og pædiatriske patienter ≥ 40 kg med CD).

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

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

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

Elimination

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab. Serumniveaue 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 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af studie af toksicitet efter enkeltdosering, gentagen dosistoksicitet 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

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Mannitol
Natriumchlorid
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kromea, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,8 ml opløsning i fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med en 29G-Thin-Wall, ½ inch kanylen med en latexfri kanylehætte, en stempelprop (syntetisk gummi), udvidet fingerkrave og et passivt kanyleskjold.

Pakningsstørrelse af:

- 2 fyldte injektionssprøjter med 2 spritservietter
- 6 fyldte injektionssprøjter med 6 spritservietter

Kromea, 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

0,8 ml opløsning i fyldt Physioject™ pen indeholdende en fyldt injektionssprøjte (type 1 glas) med en 29G-Thin-Wall, ½ inch kanyle med en latexfri kanylehætte og en stempelprop (syntetisk gummi).
Pennen er et engangs, håndholdt, mekanisk injektionsudstyr.

Pakningsstørrelse af:

- 2 fyldte penne med 2 spritservietter
- 6 fyldte penne med 6 spritservietter

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Kromea 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromea 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 2 april 2019.

Dato for sidste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{ MM/ÅÅÅÅ }

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kromea 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml enkeltdosishætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

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

Entesopati-relateret artrit

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos børn fra 2 år

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

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

Patient vægt	Dosisregime
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

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

Kromeya er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Entesopati-relateret artrit

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

Tabel 2. Kromeya-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 entesopati-relateret artrit.

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Tabel 3. Kromea-dosis til pædiatriske patienter med plaque psoriasis

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

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

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

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

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Crohns sygdom hos børn

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

Tabel 4. Kromea-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.

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 5. Kromea-dosis til patienter med uveitis

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

Når Kromea 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 Kromea til patienter under 2 år til denne indikation.

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer afhængigt af individuelt behandlingsbehov.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Administration

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

Kromea er tilgængelig i andre præsentationer.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

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

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Kromea, bør monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Kromea 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 Kromea 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, pyelonephritis, septisk arthritis og septikæmi. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

Tuberkulose

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

Før behandling med Kromea 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 Kromea-terapi ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulempes 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 Kromea startes.

Inden start af behandling med Kromea 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 Kromea.

Andre opportunistiske infektioner

Opportunistiske infektioner inklusive invasive fungicide infektioner, 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 Kromea 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 letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med Kromea. 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 Kromea, 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 Kromea 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 Kromea overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Kromea og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektios 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 Kromea straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

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

Sjældne post-marketing tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatosplenisk T-celle lymfomer med 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 Kromea kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

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

Alle patienter og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppressiv behandling, og psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Kromea. Der er endvidere rapporteret melanom patienter 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 Kromea, 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 Kromea.

Vaccinationer

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

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

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

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

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

Behandling med Kromea 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 Kromea udvikler symptomer, der tyder på et lupus-lignende syndrom, og er positiv for antistoffer mod dobbelt-strengt DNA, bør der ikke gives yderligere behandling med Kromea (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med 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 Kromea, 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 forsnævring.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Hjælpstoffer med kendt virkning

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Adalimumab er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid arthritis, polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og psoriasisarthritis, der udelukkende blev behandlet med adalimumab, og hos patienter, der også samtidigt tog methotrexat. Antistofdannelsen var lavere ved adalimumab i kombination med methotrexat 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 Kromea og anakinra anbefales ikke (se pkt. 4.4 "Samtidig administration af biologiske DMARDs eller TNF-antagonister").

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

Begrænset information i offentliggjort litteratur indikerer, at adalimumab udskilles i brystmælk i meget lave koncentrationer med en tilstedeværelse af adalimumab i human brystmælk i koncentrationer på 0,1 % til 1 % af det maternale serumniveau. Når immunglobulin G proteiner gives peroralt, sker der intestinal proteolyse, og der er meget lav biotilgængelighed. Der forventes ingen effekt hos den/det brystnærede nyfødte/spædbarn. Kromea 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

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

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier i dette afsnit vedrørende patienter, som lider af hidrosadenitis suppurativa, er kun inkluderet af sundhedsmæssige årsager. Bemærk dog, at Kromea ikke er beregnet eller godkendt til behandling af hidrosadenitis suppurativa.

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 entesopati-relateret artrit) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisartrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier, som omfattede 6.089 patienter, der fik 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 sinusitis), reaktioner på injektionsstedet (erytem, kløe, blødning, smerter eller hævelse), hovedpine og muskuloskeletal smerte.

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

Der er også rapporteret om alvorlige hæmatologiske, neurologiske og autoimmune reaktioner. Disse omfatter sjældne rapporter om pancytopeni, aplastisk anæmi, centrale og perifere

demyeliniseringsforstyrrelser samt rapporter om lupus, lupus-relaterede tilstande og Stevens-Johnson syndrom.

Pædiatrisk population

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

Tabel over bivirkninger

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

Tabel 6
Bivirkninger

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme *	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes-pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelssinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), infektioner i reproduktionsvejene (inklusive vulvovaginal svampeinfektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis, opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomycose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion), bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis ¹⁾
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal cellekarcinom og spinocellulært karcinom), benign neoplasmer

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom, Merkelcelle karcinom (kutant neuroendokrint karcinom) ¹⁾
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 attack ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
		(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⁾ , arytmisk, kongestiv hjertesvigt
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, rødme, hæmatom
	Ikke almindelig	Aorta-aneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebit
Luftveje, thorax og mediastinum *	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli 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 reflux sygdom, Sjögrens syndrom

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Pankreatit, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation ¹⁾
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatit reaktivering af hepatitis B ¹⁾ , autoimmun hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leverstøt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt),
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasia, 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	Lupuslignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet *	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi ¹⁾
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive åben-label forlængelsesstudier

¹⁾ inklusive spontane rapporter

Hidrosadenitis suppurativa

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

Uveitis

Sikkerhedsprofilen hos patienter med uveitis, som 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 sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og 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 tuberkulose-tilfælde 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 entesopati-relateret 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. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

I de kontrollerede dele af de pivotale adalimumab-studier med voksne af mindst 12 ugers varighed hos patienter med moderat til svær aktiv reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og uveitis blev der observeret maligniteter, fraset lymfomer eller 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 opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3, inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid artrit 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).

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galdeveje

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

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

Der forekom ingen ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ i fase 3-studiet med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenile idiopatisk arthritis, som var fra 2 til <4 år.

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

I studier hos voksne med Crohns sygdom blev der set en højere forekomst af maligne og alvorlige infektionsrelaterede bivirkninger ved kombination af 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Kromea 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 IC₅₀ på 0,1-0,2 nM)

Farmakodynamiske virkninger

Efter behandling med adalimumab blev der hos patienter med reumatoid artrit observeret et hurtigt fald i niveauet af inflammatoriske akutfasereaktanter (C-reaktivt protein (CRP) og erythrocytsænkningshastighed (ESR)) og serumcytokiner (IL-6) sammenholdt med *baseline*. Serumniveauer af matrixmetalloproteinaser (MMP-1 og MMP-3), som forårsager 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 og colitis ulcerosa. Hos patienter med Crohns sygdom sås en reduktion i antallet af celler med ekspresion af inflammatoriske markører i colon, inklusive en betydelig reduktion i antallet af celler med TNF α -ekspresion. Endoskopiske undersøgelser af tarmslimhinden har vist tegn på heling af slimhinden hos patienter, som blevet behandlet med adalimumab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA)

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, parallelgruppestudier hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser NSAID og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag) I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m² op til maksimalt på 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 7.

Tabel 7
Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne indkøringsfase

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

Patienter, der udviste et pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m² 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 8
Pædiatrisk ACR-respons i JIA-studiet

Stratum	MTX		Uden MTX	
Fase				
Åben indkøringsfase uge 16				
Pædiatrisk ACR 30-respons (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Resultater af effekt				
Dobbeltblindet uge 32	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-respons 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/m² legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesopati-relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati-relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m² 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/m² legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg hver anden uge subkutan i op til yderligere 192 uger. Det primære endepunkt var den procentvise ændring i antallet af led med aktiv artrit (hævelse, som ikke skyldes deformitet, eller led med tab af bevægelse plus smerte og/eller ømhed) fra *baseline* til uge 12, som blev opnået med et median fald på -62,6 % (median 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 entesopati-relateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR70-respons.

Voksne med reumatoid artrit

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

RA-studie I evaluerede 271 patienter, der var ≥ 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 gennemført 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 gulsalt. 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, adalimumab monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledsader ved reumatoid artrit i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg 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. Studie 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 9.

Tabel 9
ACR-respons i placebokontrollerede studier
(Procent 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	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 måneder	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 måneder	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 måneder	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^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**

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

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

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

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

I RA-studie V med patienter med reumatoid arthritis på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med adalimumab og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 10).

Tabel 10
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 11).

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 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 11
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

^amethotrexat

^b95% Konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab.

^cBaseret på ranganalyse

^dLedspalteforsnævring

I RA-studie V blev strukturel ledskeade vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (se tabel 12).

Tabel 12
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

^ap-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test.

^bp-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U test

^cp-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 Totale Sharp Score $\leq 0,5$) signifikant højere med adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi (henholdsvis 63,8% og 61,2%) sammenlignet med methotrexat-monoterapi (henholdsvis 37,4% og 33,5%, $p < 0,001$) og adalimumab monoterapi (henholdsvis 50,7%, $p < 0,002$ og 44,5%, $p < 0,001$).

I den 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 henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7%.

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra *baseline* til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det

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

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med 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 end for 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.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Adalimumabs virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet kontrolleret studie med 114 pædiatriske patienter fra 4 år med svær kronisk plaque-psoriasis (defineret ved PGA (*physician 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 manifestationer i ansigt, på kønsorganer eller hånd/fod), som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med topikal behandling og helioterapi eller lysbehandling.

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

Tabel 13: Effektræsultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8mg/kg hver anden uge N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: <i>clear/minimal</i> ^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.

Plaque-psoriasis hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis ($\geq 10\%$ BSA-involvering og PASI ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater til systemisk

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

I Psoriasis-studie I (REVEAL) blev 1.212 patienter evalueret i tre behandlingsperioder. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab i en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Efter 16 ugers behandling gik de patienter, der mindst havde opnået et PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75% i forhold til *baseline*), over i periode B og fik åben-label 40 mg adalimumab hver anden uge. Patienter, der opretholdt $\geq$ PASI 75-respons ved uge 33, og som oprindeligt var randomiseret til aktiv behandling i periode A, blev randomiseret igen i periode C til at få enten 40 mg adalimumab hver anden uge eller placebo i yderligere 19 uger. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige *baseline*-PASI-score 18,9, og *baseline*-PGA-score varierede fra "moderat" (53% af de inkluderede patienter) til "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, 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 $\geq$ PASI 50-respons ved uge 8 og/eller 12, fik ikke yderligere dosisøgning. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige *baseline*-PASI-score 19,7, og *baseline*-PGA-score varierede sig fra "let" (<1%) til "moderat" (48%), "alvorlig" (46%) og "meget alvorlig" (6%).

Patienter, som deltog i alle fase 2 og 3 psoriasis-studier, var egnede til inklusion i et åbent forlængelsesstudie, hvor 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 14 og 15).

Tabel 14
Ps-studie I (REVEAL)
Effektresultater ved uge 16

	Placebo N=398 N (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N=814 n (%)
$\geq$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 Procent af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation		
^b p<0,001, adalimumab <i>versus</i> Placebo		

Tabel 15
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 <i>versus</i> placebo ^b p<0,001 adalimumab <i>versus</i> methotrexat ^c p<0,01 adalimumab <i>versus</i> placebo ^d p<0,05 adalimumab <i>versus</i> methotrexat			

I Psoriasis-studie I oplevede 28% af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, "tab af tilstrækkeligt respons" (PASI-score efter uge 33 og ved eller før uge 52, som resulterede i et <PASI 50-respons i forhold til *baseline* med en stigning på minimum 6 point i PASI-score i forhold til uge 33), sammenlignet med 5%, som fortsatte på 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-responderter 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 henholdsvis 74,7 % og 59, 0 % efter yderligere 108 ugers åben behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-responderter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende effekt, eller hvor dosis blev trappet op, var PASI 75- og PGA *clear/minimal* responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers åben behandling (i alt 160 uger).

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

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

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

Psoriasis-studie III (REACH) sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo hos 72 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter initialdosis) eller placebo i 16 uger. Ved uge 16 havde en statistisk signifikant større andel af

de patienter, som fik adalimumab, opnået PGA ”clear” eller ”almost clear” for psoriasis på hænder og/eller fødder sammenlignet med patienter, som fik placebo (30,6 % versus 4,3 % [P=0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo 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 16). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA $\geq$ 10% (60 % af patienterne) og BSA<10% og $\geq$ 5% (40 % af patienterne)).

Tabel 16
Ps studie IV Effekteresultater ved 16, 26 and 52 uger

Endepunkter	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clear/minimal og $\geq$ 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 vs. placebo					

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

Crohns sygdom hos børn

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

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

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i tabel 17.

Tabel 17
Vedligeholdelsesregime

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

	hver anden uge	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 18. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 19.

Tabel 18 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 19 Pædiatrisk CD-studie Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission 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-midler²	N=60	N=57	
Uge 52	30,0%	29,8%	0,983
Remission af fistler³	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.

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

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

Crohns sygdom hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blind, placebokontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms-aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 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 non-responders blev ekskluderet fra studierne, og derfor blev disse patienter ikke yderligere undersøgt.

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge eller placebo gennem hele studieforløbet på 56 uger. Patienter med klinisk respons (nedgang i CDAI ≥ 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 20 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

Tabel 20
Induktion af klinisk remission og respons
(Procent af patienterne)

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

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

* p<0,001

** p<0,01

Der sås sammenlignelige 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 21. 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 21
Vedligeholdelse af klinisk remission og respons
(Procent af patienterne)

	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 respondere (se pkt. 4.2).

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

Livskvalitet

I CD-studie I og CD-studie II blev der i uge 4 opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke inflammatoriske 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.

Pædiatrisk uveitis

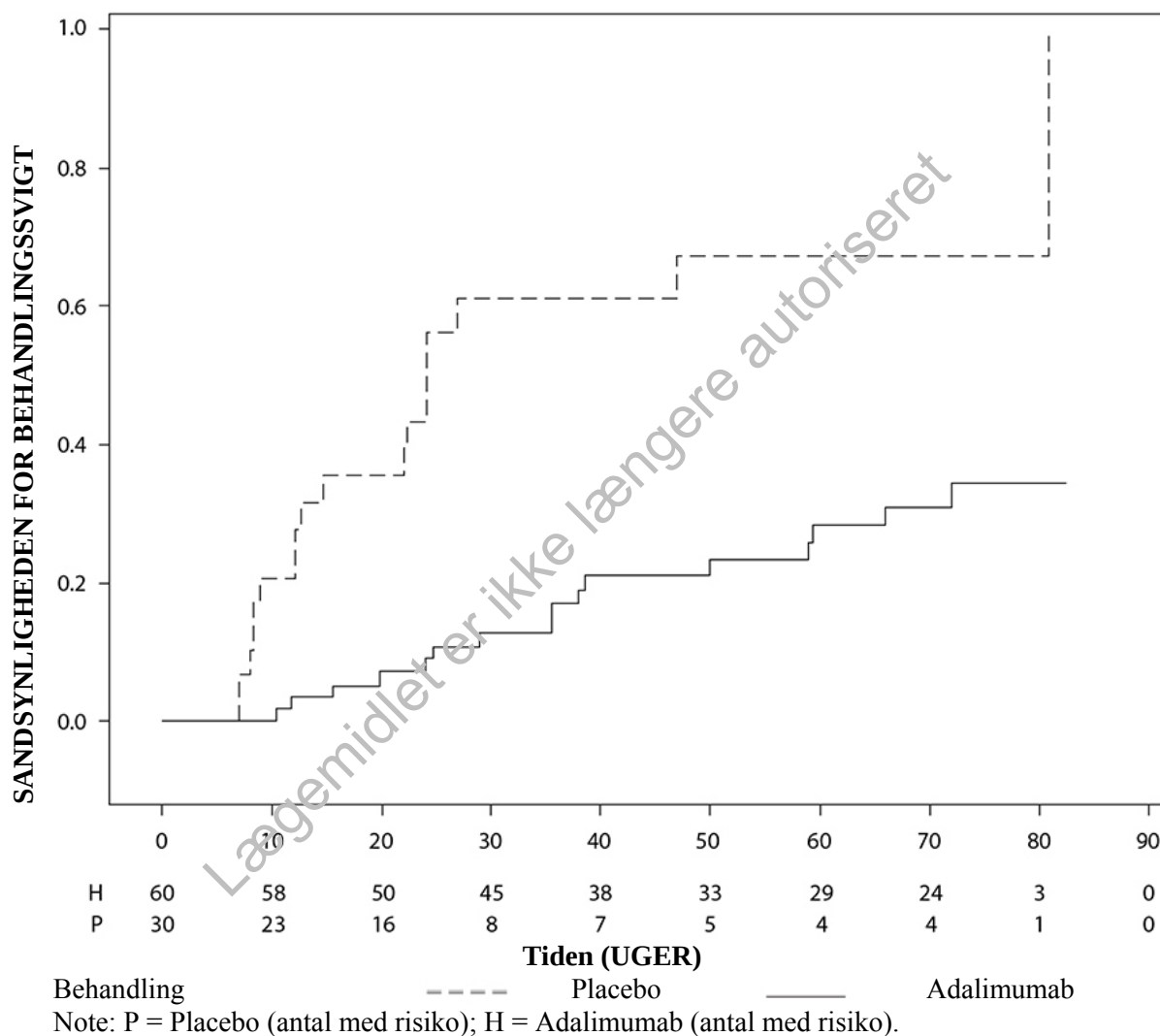
Adalimumabs sikkerhed og virkning undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo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

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

Klinisk respons

Adalimumab forsinkede tiden til behandlingssvigt signifikant sammenlignet med placebo (se figur 1, $P < 0,0001$ 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 1: Kaplan-Meier-kurver, opsummerende tid til behandlingssvigt i det pædiatriske uveitis studie



Uveitis hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og effekt blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og panuveitis, 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 glaslegemeslørning (VH) og bedste korrigerede synsstyrke (BCVA).

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 22). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt versus placebo (se figur 2).

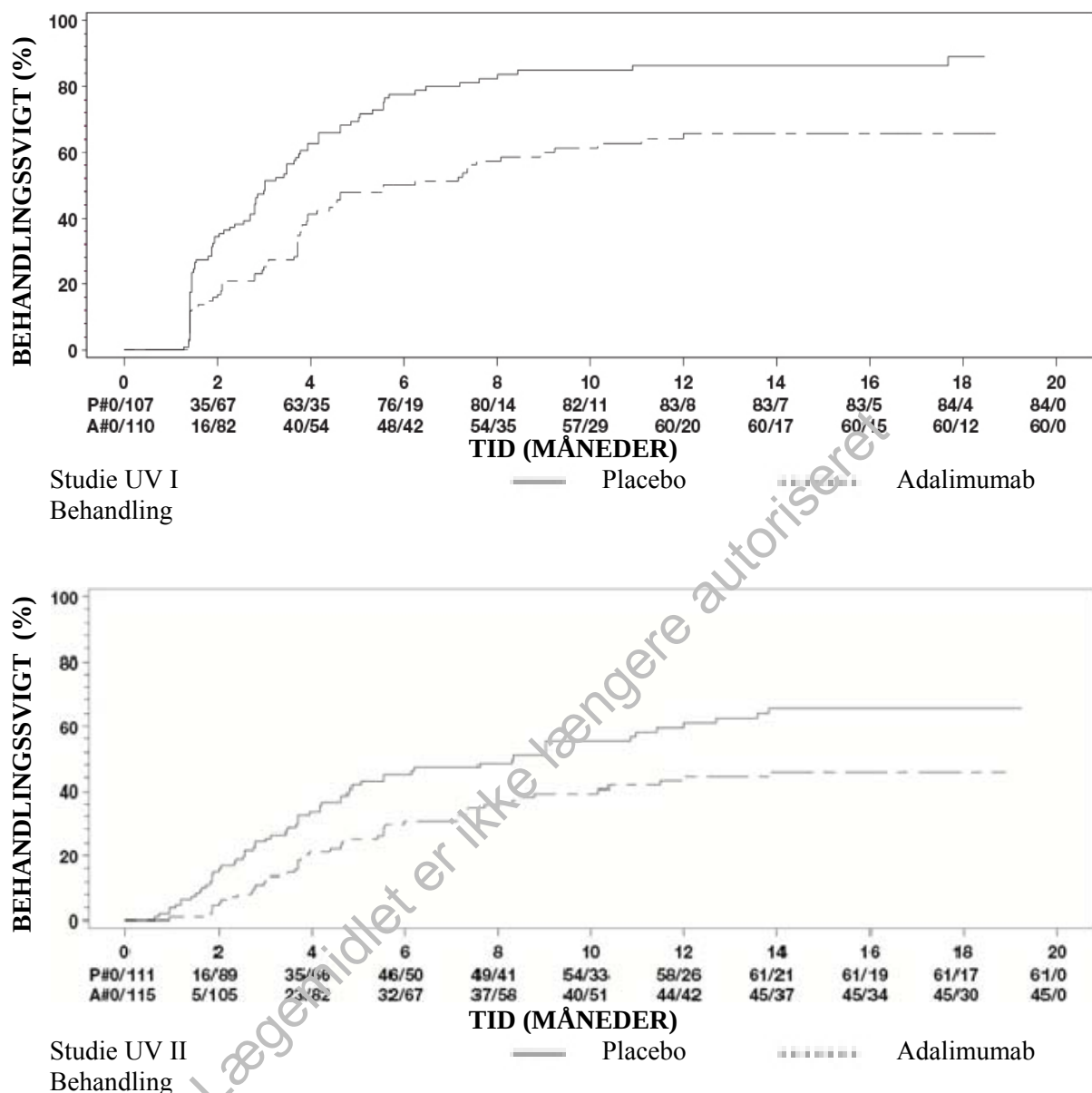
Tabel 22
Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II

Analyse Behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Gennemsnitlig tid til behandlingssvigt (måneder)	HR ^a	CI 95% for HR ^a	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

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

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

Figur 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 417 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studierne UV I og UV II, blev 46 patienter anset for ikke egnede (f.eks. udviklede komplikationer sekundært til diabetisk retinopati på grund af kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære effektanalyse. Ud af de 371 resterende patienter opnåede 276 egnede patienter 78 uger med åben adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 222 (80,4%) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg pr. dag og 184 (66,7%) var både steroidfri og inaktive. BCVA blev enten forbedret eller vedligeholdt (<5 forringelse i forhold til bogstaver) i 88,4% af øjnene i uge 78. Blandt de patienter, der afbrød studiet inden uge 78, blev 11% afbrudt på grund af bivirkninger og 5% 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 numerisk en fordel ved farvesyn i Studie UV I og ved farvesyn, langsyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenicitet

Anti-adalimumab antistoffer kan udvikles i løbet af adalimumab-behandlingen. Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret effekt af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende adalimumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa, se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og distribution

Efter administration af 24 mg/m² (op til 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 ved *steady state* (værdier målt fra uge 20 til 48) af adalimumab 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 %CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) med samtidig methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær JIA, som var 2-<4 år eller 4 år og derover med en vægt <15 kg, som blev doseret med adalimumab 24 mg/m² var den gennemsnitlige 'dal'-*steady state*-serum-adalimumab 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/m² (op til maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med entesopati-relateret artrit i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration ved *steady state* af adalimumab (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 (op til 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 pædiatriske patienter med moderat til svær CD var åben-label adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer (±SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var 15,7±6,6 µg/ml for patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6±6,1 µg/ml for patienter < 40 kg (80/40 mg).

Hos patienter, som blev på deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige dal-koncentration (±SD) af adalimumab 9,5±5,6 µg/ml for standard-dosis-gruppen og 3,5±2,2 µg/ml for lav-dosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering

øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serum-koncentration af adalimumab $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg ugentlig) og $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

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

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

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

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

Voksne

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

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

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige dalkoncentration ved *steady state* 5 $\mu\text{g/ml}$ ved monoterapibehandling med 40 mg adalimumab hver anden uge.

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 $\mu\text{g/ml}$. 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 $\mu\text{g/ml}$ i induktions-perioden.

Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 $\mu\text{g/ml}$ ved *steady state* blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos patienter med uveitis resulterede en startdosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab hver anden uge fra uge 1 i en gennemsnitskoncentration på ca. 8-10 $\mu\text{g/ml}$ ved *steady state*.

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populationsmodeller og simulering viser sammenlignelig adalimumab-eksponering og virkning hos patienter behandlet med 80 mg hver anden uge, når der sammenlignes med 40 mg hver uge (herunder voksne patienter med RA, HS, UC, CD eller psoriasis, unge patienter med HS og pædiatriske patienter ≥ 40 kg med CD).

Elimination

Farmakokinetiske populationsanalyser med data fra flere end 1300 RA patienter viste en tendens til en tilsyneladende højere clearance af adalimumab med stigende legemsvægt. Efter justering for vægtforskelle viste køn og alder sig kun at have minimal effekt på clearance af adalimumab. Serumniveauet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer.

Nedsat lever- og nyrefunktion

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af studier af toksicitet efter enkeltdosering, gentagen dosistoksicitet og genotoksicitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Mannitol
Natriumchlorid
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug kan opbevares ved temperaturer op til max. 25°C i en periode på op til 14 dage. Hætteglasset skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis det ikke bliver anvendt inden for den 14-dages periode.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kromeya 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug i engangshætteglas
0,8 ml opløsning i hætteglas (type I glas) med en gummiprop (syntetisk gummiprop) og krympeforsegling af aluminium.

Hver æske indeholder 1 hætteglas, 1 steril injektionssprøjte, 1 steril kanyle, 1 hætteglasadaptor 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1357/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 2. april 2019.

Dato for sidste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(ER) 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(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Østrig

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Italiaen

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VED RØRENDE 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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Patientkortet (voksne og børn) indeholder følgende hovedelementer

- infektioner, inklusive tuberkulose
- cancer
- problemer med nervesystemet
- vaccinationer

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG CI

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kromea 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En 0,8 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, mannitol, natriumchlorid, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte injektionssprøjter

2 spritservietter

6 fyldte injektionssprøjter

6 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug.

Åbnes her.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Kromeya 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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ
--

Kromeya 40 mg injektionsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,8 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kromeya 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En 0,8 ml fyldt pen indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, mannitol, natriumchlorid, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte penne
2 spritservietter
6 fyldte penne
6 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Åbnes her.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Se indlægssedlen vedrørende alternative opbevaringsbetingelser.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Kromeya 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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER PEN ETIKET
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ
--

Kromeya 40 mg injektionsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,8 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kromeya 40 mg/0,8ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug.
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Et 0,8 ml hætteglas indeholder 40 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, mannitol, natriumchlorid, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas
1 steril injektionssprøjte
1 steril kanyle
1 hætteglasadapter
2 spritservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse.
Hver del kun til engangsbrug.

Åbnes her.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/19/1357/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Kromeya 40 mg/0,8 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ
--

Kromeya 40 mg/0,8 ml injektionsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

40 mg/0,8 ml

6. ANDET

Kun til engangsbrug

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kromeya 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Kromeya. Opbevar patientkortet på dig i løbet af din behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Kromeya.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kromeya 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 her (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kromeya
3. Sådan skal du tage Kromeya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Kromeya indeholder det aktive stof adalimumab; en medicin, som virker på din krops immunsystem.

Kromeya er beregnet til behandlingen af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Reumatoid artrit,
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- Entesopati-relateret artrit,
- Ankyloserende spondylitis,
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis,
- Psoriasisartrit,
- Psoriasis,
- Crohns sygdom,
- Colitis ulcerosa og
- Ikke-infektøs uveitis.

Det aktive stof i Kromeya, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et andet protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α),

som er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF α blokerer Kromea dets virkning og reducerer inflammationen ved disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Kromea 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 virker godt nok, kan du få Kromea til behandling af din reumatoide artrit.

Kromea kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Kromea kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Kromea sammen med methotrexat. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Kromea anvendes alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er sygdomme med betændelseslignende (inflammatoriske) reaktioner i leddene, som oftest viser sig første gang i barndommen.

Kromea 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. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få Kromea til behandling af din polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relateret artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme i rygsøjlen.

Kromea bruges til at behandle disse sygdomme. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få anden medicin. Hvis denne anden medicin ikke virker godt nok, kan du få Kromea for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Kromea bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Kromea kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre den fysiske funktion.

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en inflammatorisk hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Kromeya bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. Kromeya bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokal behandling og behandlinger med ultraviolet lys enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Kromeya bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Kromeya til reduktion af sygdomstegn og symptomer på din Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i mave-tarm-kanalen.

Kromeya bruges til at behandle colitis ulcerosa hos voksne. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få anden medicin. Hvis denne medicin ikke virker godt nok, kan du få Kromeya for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektøs uveitis hos voksne og børn.

Ikke- infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sorte pletter eller sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Kromeya virker ved at reducere denne inflammation.

Kromeya bruges til at behandle

- Voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse) med inflammation, som påvirker den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis med inflammation, som påvirker forreste del af øjet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kromeya

Tag ikke Kromeya

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller andre usædvanlige infektioner, der er forbundet med et svækket immunforsvar. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- hvis du lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kromea.

Allergisk reaktion

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Kromea, og kontakt straks din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Kromea. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner under behandling med Kromea. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være mere alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre usædvanlige infektionsorganismer og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere din læge, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Kromea.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil din læge undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Kromea 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 du informerer din læge, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som har haft 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 din læge straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl din læge, hvis du har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidiodomyse eller blastomykose er almindelige.
- Fortæl din læge, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre forhold, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B virus

- Fortæl din læge, 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. Adalimumab kan reaktivere af 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 Kromea. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Kromea. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, skal du fortælle din læge, at du tager Kromea. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Kromea.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag rundt om nerverne såsom dissemineret sklerose) vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Kromea. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer såsom ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følsesløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vacciner

- Visse vacciner indeholder levende men svækkede former for sygdomsfremkaldende bakterier eller virusser og bør ikke gives under behandling med Kromea i tilfælde af, at de giver infektioner. Tal med din læge, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn såvidt som muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før behandlingen med Kromea indledes. Hvis du har fået Kromea, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Kromea under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at fortælle din læge hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Kromea, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF α -hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræfttyper, som påvirker blodlegemer og knoglemarv). Når du tager Kromea, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en specifik og alvorlig type af lymfom hos patienter, der tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin sammen med Kromea.

- Derudover er der set tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis de nuværende beskadigede områder forandre sig, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF α -hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF α -hæmmer er passende for dig.
- I sjældne tilfælde kan behandling med Kromea resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Vaccinationer: hvis det er muligt, skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med Kromea startes.
- Giv ikke Kromea til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit.
- Brug ikke 40 mg fyldt injektionssprøjte eller 40 mg fyldt pen, hvis det anbefales at bruge andre doser end 40 mg.

Brug af anden medicin sammen med Kromea

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Kromea kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Kromea sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Det anbefales ikke at kombinere adalimumab såvel som andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept, fordi der er øget risiko for infektion herunder alvorlige infektioner og andre mulige farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du rådes til at undgå at blive gravid og skal bruge passende prævention, imens du bruger Kromea og i mindst 5 måneder efter sidste Kromea injektion. Hvis du bliver gravid, skal du kontakte din læge.

Kromea bør kun anvendes under graviditet, hvis det 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.

Kromea kan anvendes under amning.

Hvis du har fået Kromea, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Kromea under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information, se afsnittet om vaccinationer).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Kromeya kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt og synsforstyrrelser, efter at have taget Kromeya.

Kromeya indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Kromeya

Tag altid Kromeya nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Kromeya injiceres under huden (subkutan anvendelse). Patienter, som har behov for en mindre dosis end 40 mg, bør bruge Idacaio 40 mg i hætteglas.

De anbefalede doser af Kromeya, til hver af de godkendte anvendelser, er vist i følgende tabel:

Rheumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	40 mg hver anden uge.	Ved rheumatoid artrit kan du fortsætte med methotrexat, imens du bruger Kromeya. Hvis din læge beslutter, at behandling med methotrexat ikke er hensigtsmæssig, kan Kromeya anvendes alene. Hvis du har rheumatoid artrit og ikke får methotrexat sammen med din Kromeya behandling, kan din læge beslutte at give Kromeya 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 2 år, som vejer 30 kg eller mere.	40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 2 år, som vejer 10 kg til mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	-

Entesopati-relateret artrit		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere.	40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 6 år, der vejer 15 kg til mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	-

Plaque-psoriasis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter startdosis. Du skal fortsætte med at injicere Kromea i så lang tid, som 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 fra 4 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere.	Startdosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 15 kg til mindre end 30 kg.	Startdosis på 20 mg efterfulgt af 20 mg en uge senere. Derefter den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.	-

Crohns sygdom		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere.	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af en dosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag) to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosisfrekvensen til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg.	Startdosis på 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosisfrekvensen til 20 mg hver uge.

Colitis ulcerosa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	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 en dosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på samme dag) to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter startdosis. Du skal fortsætte med at injicere Kromeya i så lang tid, som din læge har fortalt dig.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, imens du tager Kromeya. Kromeya kan også tages alene.
Børn og unge fra 2 år, som vejer mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 40 mg, som skal tages en uge før starten på den sædvanlige dosis. Det er anbefalet at tage Kromeya sammen med methotrexat.
Børn og unge fra 2 år, som vejer mindst 30 kg.	40 mg hver anden uge.	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som skal tages en uge før starten på den sædvanlige dosis. Det er anbefalet at tage Kromeya sammen med methotrexat.

Metode og indgivelsesvej

Kromeya indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljeret vejledning om, hvordan Kromeya injiceres, gives i punkt 7 ”Brugsvejledning”.

Hvis du har taget for meget Kromeya

Hvis du ved en fejltagelse har injiceret Kromeya hyppigere, end du skal, kontakt lægen eller apotekspersonalet og forklar, at du har taget mere medicin end nødvendigt. Tag altid medicinens ydre karton med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage Kromeya

Hvis du har glemt at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Kromeya, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at tage Kromea

Beslutningen om at stoppe med at bruge Kromea skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen efter ophør med behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 4 måneder eller mere efter den sidste Kromea injektion.

Søg straks lægehjælp, hvis du får følgende tegn på en allergisk reaktion eller hjertesvigt:

- alvorligt udslæt eller nældefeber
- 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 oplever noget af følgende:

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning, følelse af svaghed eller træthed eller hoste.
- symptomer på nerveproblemer som snurren og prikken, følelsesløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben
- tegn på hudkræft som en bule eller åbent sår, som ikke vil hele;
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed.

Følgende bivirkninger er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionssteder (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskelsmerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedsild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi)

- dehydrering (væskemangel)
- humørsvingninger (inklusive depression)
- angst
- søvnbesvær
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed
- migræne
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af at rummet snurrer rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (hævelse med størket blod)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrerreflukssygdom
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (væskeophobning i kroppen, som får det påvirkede væv til at hæve op)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- udsædvanlige 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 inklusive kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom) og modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som en sygdom, der kaldes sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nerveskade)

- slagtilfælde
- dobbeltsyn
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- 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)
- 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
- fedtholdig lever (ophobning af fedt i levercellerne)
- nattesved
- ar
- unormale muskelssvigt
- systemisk lupus erythematosus (en immunforstyrrelse, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en sygdom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af ar væv i lungerne)
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B-infektion
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenza-lignende symptomer og udslæt med blærer)
- 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 kendte (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- leversvigt
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver.

Disse inkluderer:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet.

Ualmindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/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 Kromea fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 14 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal**

injektionssprøjten bruges indenfor 14 dage eller kasseres, også selv om den lægges tilbage i køleskab.

Du skal registrere den dato, hvor injektionssprøjten først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kromea indeholder

Aktivt stof: Adalimumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.
Øvrige indholdsstoffer: Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, mannitol, natriumchlorid, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Kromea 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en steril 0,8 ml klar, farveløs opløsning af 40 mg adalimumab.

Kromea fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte med kanyleskyttelse og fingerkrave. Hver pakning indeholder 2 eller 6 fyldte injektionssprøjter og 2 eller 6 sprøjservietter.

Kromea kan leveres som et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og som en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Østrig

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Brugsvejledning

Sørg for at læse, forstå og følge denne brugsvejledning, før du injicerer Kromeya. Din læge eller andet sundhedspersonale bør vise dig, hvordan du skal forberede og injicere Kromeya korrekt ved brug af den fyldte injektionssprøjte, inden du bruger den første gang. Tal med din læge, hvis du har nogen spørgsmål.



Læs hele brugsanvisningen grundigt, inden du begynder at bruge Kromeya fyldt injektionssprøjte.

Vigtig information

- Du må kun bruge Kromeya fyldt injektionssprøjte, hvis din læge eller andet sundhedspersonale har vist dig, hvordan du skal bruge den fyldte injektionssprøjte korrekt.
- Kromeya fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.
- Kromeya fyldt injektionssprøjte har en gennemsigtig kanylebeskyttelse, der dækker kanylen, når injektionen er udført.
- Børn under 12 år må ikke indgive injektionen selv. Injektionen skal indgives af en voksen, der er blevet oplært i det.
- Opbevar Kromeya fyldt injektionssprøjte og affaldsbeholderen til skarpe genstande utilgængeligt for børn.
- Må ikke rystes. Hvis den fyldte injektionssprøjte rystes, kan både den og medicinen blive ødelagt.
- Du må ikke bruge Kromeya fyldt injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller misfarvet eller indeholder partikler eller flager. Væsken skal være klar og farveløs.
- Du må ikke prøve at aktivere den gennemsigtige kanylebeskyttelse inden injektionen.
- Du må ikke føre dine fingre ind i den gennemsigtige kanylebeskyttelses åbning.
- Du må ikke bruge en Kromeya fyldt injektionssprøjte, der har været frossen eller har ligget i direkte sollys.
- Du må ikke bruge Kromeya fyldt injektionssprøjte, hvis du er kommet til at tabe eller klemme

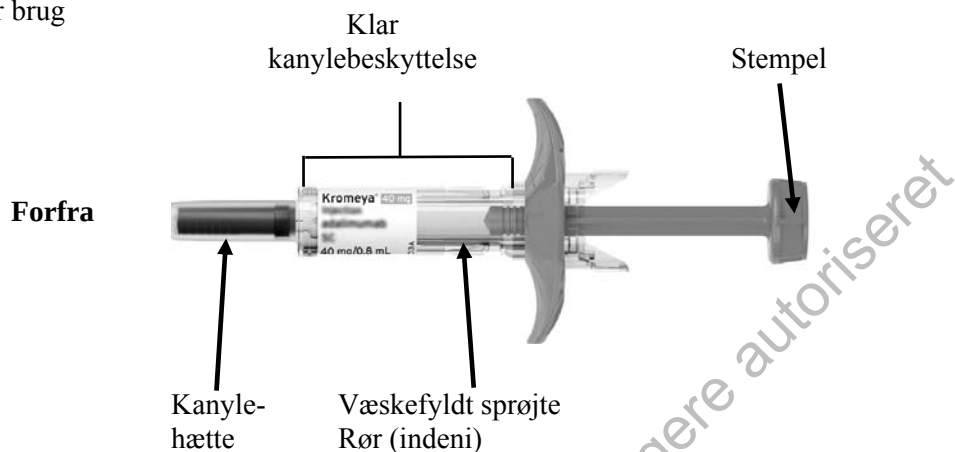
den, da den fyldte injektionssprøjte kan være beskadiget, uden at du kan se det.
Brug en ny fyldt injektionssprøjte i stedet for.

Opbevaring

- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i køleskab ved 2-8 °C.
- En enkelt fyldt injektionssprøjte kan om nødvendigt opbevares ved stuetemperatur i op til 14 dage, f.eks. i forbindelse med rejser.

Bliv fortrolig med din Kromeya fyldt injektionssprøjte

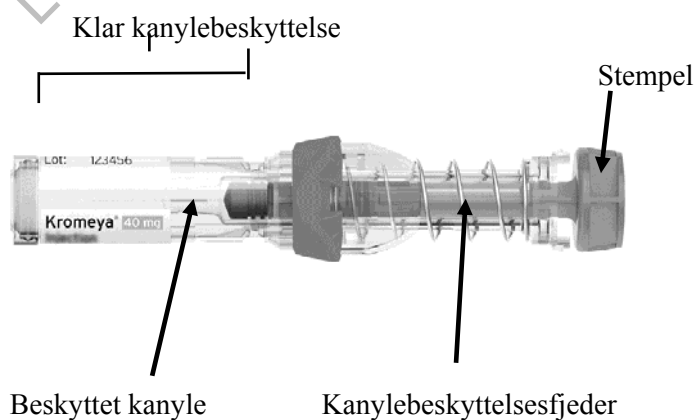
Før brug



Bagfra



Efter brug



Trin 1

Forbered din injektion

Hver æske af Kromea fyldt injektionssprøjte indeholder to eller seks injektionssprøjter.

1.1 Klargør en ren, plan flade, f.eks. på et spisebord eller køkkenbord, i et godt oplyst lokale.

1.2 Du skal også bruge (figur A):

- en spritserviet (vedlagt i æsken)
- et stykke vat eller gaze
- en affaldsbeholder til skarpe genstande.

Åbn affaldsbeholderen til skarpe genstande, så den er klar til brug.



Figur A

1.3 Tag æsken ud af køleskabet (figur B).

1.4 Tjek udløbsdatoen på siden af æsken (figur B).

Advarsel: Må ikke bruges, hvis udløbsdatoen er overskredet.



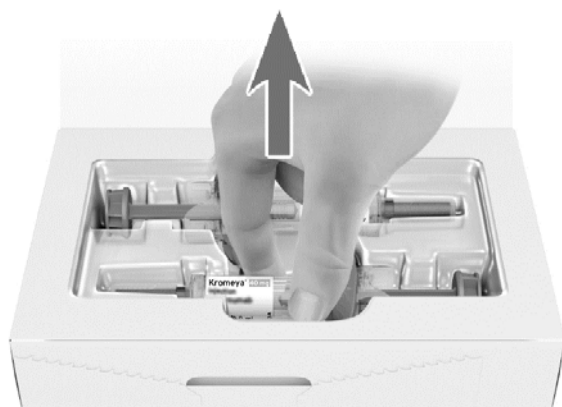
Figur B

1.5 Forsigtig: Tag ikke fat om injektionssprøjten ved stemplet eller kanylehætten. Det vil kunne beskadige injektionssprøjten eller aktivere den gennemsigtige kanylebeskyttelse.

Tag en injektionssprøjte ud af den originale æske:

- tag fat om injektionssprøjten med to fingre midt på den gennemsigtige kanylebeskyttelse
- løft injektionssprøjten lige op og ud af æsken (figur C).

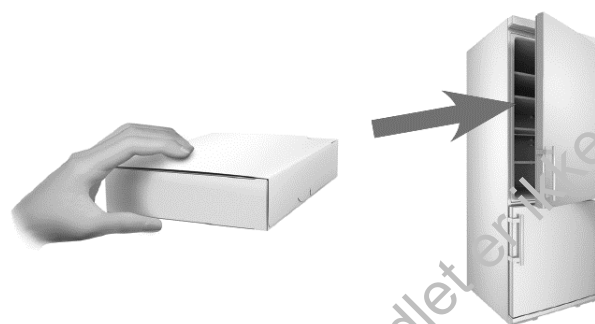
Læg den på en ren, plan flade.



Figur C

1.6 De(n) tilbageværende injektionssprøjte(r) lægges tilbage i køleskabet i den originale æske (figur D).

Se under afsnittet Opbevaring, hvordan du skal opbevare ubrugte injektionssprøjter.



Figur D

1.7 Lad injektionssprøjten hvile ved stuetemperatur i 30 minutter, så lægemidlet kan blive varmet op. Det kan gøre ondt at injicere kold medicin (figur E).



Figur E

Advarsel: Du må ikke varme injektionssprøjten på andre måder som f.eks. i mikroovn, varmt vand eller i direkte sollys.

Advarsel: Du må ikke fjerne kanylehætten, imens injektionssprøjten hviler ved stuetemperatur.

Trin 2

Vask dine hænder

2.1 Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand (figur F) og tør dem.

Advarsel: Du skal også vaske hænder, selvom du bruger handsker.



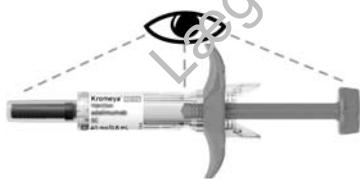
Figur F

Trin 3

Tjek den fyldte sprøjte

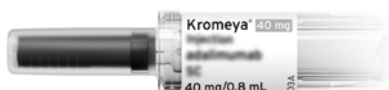
3.1 Tjek injektionssprøjten for at sikre dig:

- at injektionssprøjten, den gennemsigtige kanylebeskyttelse og kanylehætten ikke er revnet eller beskadiget (figur G)



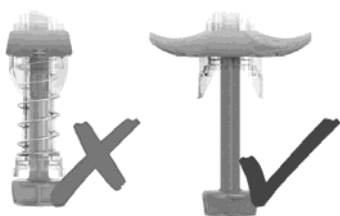
Figur G

- at kanylehætten sidder, hvor den skal (figur H).



Figur H

- at kanylebeskyttelsesfjederen ikke er udløst (figur I).



Figur I

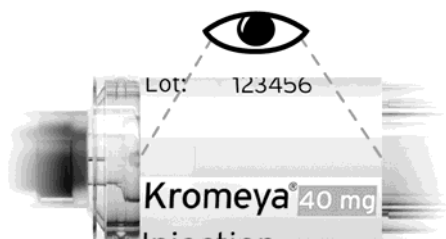
Advarsel: Du må ikke bruge injektionssprøjten, hvis den viser tegn på skade.

Kassér i givet fald injektionssprøjten i affaldsbeholderen til skarpe genstande og kontakt lægen eller apotekspersonalet.

3.2 Tjek væsken for at sikre dig:

- at den er klar, farveløs og fri for partikler (figur J).

Advarsel: Du må ikke bruge injektionssprøjten, hvis væsken indeholder partikler eller flager eller er uklar eller misfarvet.



Figur J

3.3 Tjek etiketten for at sikre dig:

- at der står Kromea på injektionssprøjten (figur K).
- at udløbsdatoen ikke er overskredet (figur K).



Figur K

Advarsel: Du må ikke bruge injektionssprøjten:

- hvis der ikke står Kromea på injektionssprøjten.
- hvis udløbsdatoen på injektionssprøjten er overskredet.

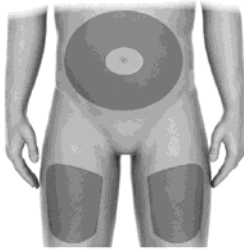
Kassér i givet fald injektionssprøjten i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og kontakt lægen eller apotekspersonalet.

Trin 4

Vælg injektionssted

4.1 Vælg et injektionssted (figur L):

- fortil på låret.
- i maven (injecér mindst 5 cm fra navlen).



Figur L

4.2 Vælg et nyt sted hver gang

(mindst 2,5 cm fra det forrige injektionssted) for at reducere rødme, irritation og andre hudproblemer.

Advarsel: Du må ikke injicere i et område, der er ømt, rødt, hårdt, arret eller har blå mærker eller strækmærker.

Advarsel: Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere i dine læsioner eller i røde, tykke, hævede eller skællede pletter.

Trin 5

Rengør injektionsstedet

5.1 Rengør huden på injektionsstedet med en spritserviet (figur M).

Advarsel: Du må ikke puste på eller røre ved injektionsstedet, når du har rensset det.



Trin 6

Giv injektionen

6.1 Fjern kanylehætten

- Tag altid fat om injektionssprøjten ved den gennemsigtige kanylebeskyttelse.
- Hold sprøjten, så den peger opad, og træk kanylehætten lige af (figur N).



Figur N

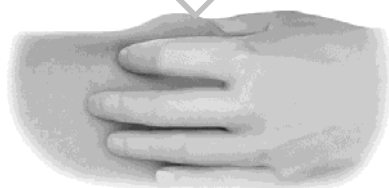
Du kan muligvis se nogle dråber væske ved kanylespidsen.

- Smid kanylehætten ud.

Advarsel: Du må ikke røre ved kanylen.

6.2 Klem huden sammen

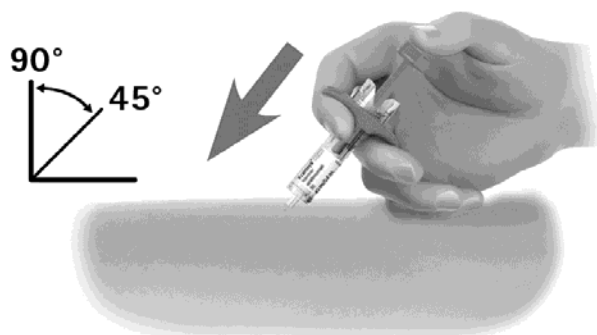
- Hold injektionssprøjten som en blyant.
- Klem forsigtigt huden sammen med den anden hånd (uden at nibe) for at undgå at injicere i en muskel (figur O).



Figur O

6.3 Indfør kanylen

- Med en hurtig, kort bevægelse skal du føre kanylen helt ind i huden i en vinkel på mellem 45° og 90° (figur P).

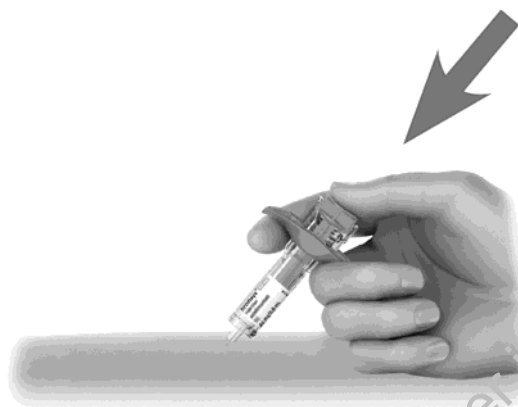


Figur P

- Når kanylen er indført, skal du give slip på den sammenklemte hud.

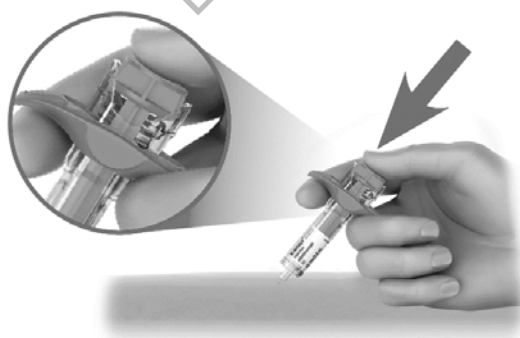
6.4 Injicér

- Med tommelfingeren skal du forsigtigt trykke stemplet helt i bund (figur Q).



Figur Q

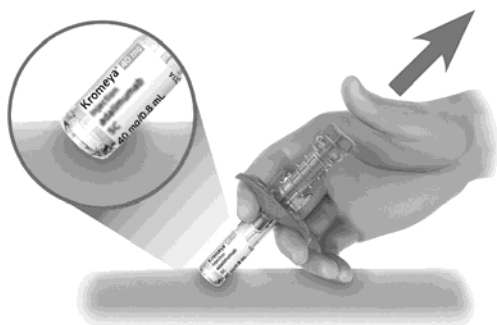
- Giv stemplet et sidste tryk for at sikre, at hele dosen er injiceret (figur R).
- Fasthold injektionssprøjten i den samme vinkel uden at bevæge den (figur R).



Figur R

Træk ikke kanylen ud af huden, når stemplet er nået i bund.

Giv langsomt slip med tommelfingeren. Det vil få kanylen til at bevæge sig op i den gennemsigtige kanylebeskyttelse, hvor hele kanylen dækkes (figur S).



Figur S

Advarsel: Kontakt lægen eller apotekspersonalet:

- hvis du ikke har injiceret hele dosen, eller
- hvis den gennemsigtige kanylebeskyttelse ikke aktiveres efter injektionen.

Advarsel: Du må ikke genbruge en injektionssprøjte efter delvis injektion.

Du må ikke prøve at sætte kanylehætten på igen, da det kan føre til stikskader.

6.5 Hvis der er blod eller væske ved injektionsstedet, skal du forsigtigt duppe huden med et stykke vat eller gaze (figur T).



Figur T

Trin 7

Kassér din sprøjte

7.1 Kassér den brugte injektionssprøjte i en affaldsbeholder til skarpe genstande straks efter injektionen (figur U).



Figur U

Advarsel: Opbevar affaldsbeholderen til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Advarsel: Du må ikke smide injektionssprøjten i skraldespanden.

Hvis du ikke har en affaldsbeholder til skarpe genstande, kan du bruge en beholder:

- der er lavet af hård plast,
- der kan lukkes med et tætsluttende, punktur-resistent låg, så skarpe genstande ikke kan komme ud,
- der står opret og stabilt under brug,
- der ikke lækker, og
- som er mærket med en advarsel om farligt affald.

7.2 Når affaldsbeholderen til skarpe genstande er næsten fuld, skal du bortskaffe den i henhold til lokale retningslinjer, der beskriver den rigtige måde at bortskaffe en affaldsbeholder til skarpe genstande.

Affaldsbeholderen til skarpe genstande må ikke smides til genbrug.

Trin 8

Registrer din injektion

8.1 For at hjælpe dig med at huske, hvor og hvornår du skal injicere, skal du registrere datoerne og de injektionssteder, du har benyttet til dine injektioner (figur V).



Figur V

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kromeya 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen adalimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Kromeya. Opbevar patientkortet på dig i løbet af din behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Kromeya.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kromeya 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 her (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kromeya
3. Sådan skal du tage Kromeya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Kromeya indeholder det aktive stof adalimumab; en medicin, som virker på din krops immunsystem.

Kromeya er beregnet til behandlingen af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Reumatoid arthritis,
- Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis,
- Entesopati-relateret arthritis,
- Ankyloserende spondylitis,
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis,
- Psoriasisarthritis,
- Psoriasis,
- Crohns sygdom,
- Colitis ulcerosa og
- Ikke-infektøs uveitis.

Det aktive stof i Kromeya, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et andet protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF α blokerer Kromeya dets virkning og reducerer inflammationen ved disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en betændelsessygdom i leddene.

Kromeya 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 virker godt nok, kan du få Kromeya til behandling af din reumatoide artrit.

Kromeya kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Kromeya kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

Normalt gives Kromeya sammen med methotrexat. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Kromeya anvendes alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er sygdomme med betændelseslignende (inflammatoriske) reaktioner i leddene, som oftest viser sig første gang i barndommen.

Kromeya 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. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få Kromeya til behandling af din polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relateret artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske (betændelseslignende) sygdomme i rygsøjlen.

Kromeya bruges til at behandle disse sygdomme. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få anden medicin. Hvis denne anden medicin ikke virker godt nok, kan du få Kromeya for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en betændelsessygdom i leddene, som er forbundet med psoriasis.

Kromeya bruges til at behandle psoriasisartrit hos voksne. Kromeya kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre den fysiske funktion.

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en inflammatorisk hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være meget smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

Kromeya bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. Kromeya bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokal behandling og behandlinger med ultraviolet lys enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Crohns sygdom hos voksne og børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Kromeya bruges til at behandle Crohns sygdom hos voksne og børn i alderen 6-17 år. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig effekt af den medicin, vil du blive tilbudt Kromeya til reduktion af sygdomstegn og symptomer på din Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i mave-tarm-kanalen.

Kromeya bruges til at behandle colitis ulcerosa hos voksne. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få anden medicin. Hvis denne medicin ikke virker godt nok, kan du få Kromeya for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektøs uveitis hos voksne og børn.

Ikke- infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sorte pletter eller sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Kromeya virker ved at reducere denne inflammation.

Kromeya bruges til at behandle

- Voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse) med inflammation, som påvirker den bagerste del af øjet.
- Børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis med inflammation, som påvirker forreste del af øjet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kromeya

Tag ikke Kromeya

- hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller andre usædvanlige infektioner, der er forbundet med et svækket immunforsvar. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).
- hvis du lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kromeya.

Allergisk reaktion

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Kromea, og kontakt straks din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Kromea. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner under behandling med Kromea. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være mere alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre usædvanlige infektionsorganismer og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere din læge, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Kromea.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil din læge undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Kromea 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 du informerer din læge, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som har haft 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 din læge straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl din læge, hvis du har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidiodomyse eller blastomykose er almindelige.
- Fortæl din læge, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre forhold, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B virus

- Fortæl din læge, 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. Adalimumab kan reaktivere af 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 Kromea. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Kromea. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

Operation eller tandbehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, skal du fortælle din læge, at du tager Kromea. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Kromea.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag rundt om nerverne såsom dissemineret sklerose) vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Kromea. Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer såsom ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følseløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vacciner

- Visse vacciner indeholder levende men svækkede former for sygdomsfremkaldende bakterier eller virusser og bør ikke gives under behandling med Kromea i tilfælde af, at de giver infektioner. Tal med din læge, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn såvidt som muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før behandlingen med Kromea indledes. Hvis du har fået Kromea, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Kromea under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at fortælle din læge hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Kromea, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som bekæmper infektioner eller stopper blødninger. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF α -hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræfttyper, som påvirker blodlegemer og knoglemarv). Når du tager Kromea, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en specifik og alvorlig type af lymfom hos patienter, der tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis du får lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin sammen med Kromea.
- Derudover er der set tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis de nuværende beskadigede områder forandre sig, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden

TNF α -hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF α -hæmmer er passende for dig.

- I sjældne tilfælde kan behandling med Kromea resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Vaccinationer: hvis det er muligt, skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med Kromea startes.
- Giv ikke Kromea til børn under 2 år med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit.
- Brug ikke 40 mg fyldt injektionssprøjte eller 40 mg fyldt pen, hvis det anbefales at bruge andre doser end 40 mg.

Brug af anden medicin sammen med Kromea

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Kromea kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør du ikke tage Kromea sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Det anbefales ikke at kombinere adalimumab såvel som andre TNF-antagonister og anakinra eller abatacept, fordi der er øget risiko for infektion herunder alvorlige infektioner og andre mulige farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du rådes til at undgå at blive gravid og skal bruge passende prævention, imens du bruger Kromea og i mindst 5 måneder efter sidste Kromea injektion. Hvis du bliver gravid, skal du kontakte din læge.

Kromea bør kun anvendes under graviditet, hvis det 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.

Kromea kan anvendes under amning.

Hvis du har fået Kromea, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Kromea under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information, se afsnittet om vaccinationer).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Kromea kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt og synsforstyrrelser, efter at have taget Kromea.

Kromea indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Kromea

Tag altid Kromea nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Kromea injiceres under huden (subkutan anvendelse). Patienter, som har behov for en mindre dosis end 40 mg, bør bruge Idacio 40 mg i hætteglas.

De anbefalede doser af Kromea, til hver af de godkendte anvendelser, er vist i følgende tabel:

Rheumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	40 mg hver anden uge.	Ved rheumatoid arthritis kan du fortsætte med methotrexat, mens du bruger Kromea. Hvis din læge beslutter, at behandling med methotrexat ikke er hensigtsmæssig, kan Kromea anvendes alene. Hvis du har rheumatoid arthritis og ikke får methotrexat sammen med din Kromea behandling, kan din læge beslutte at give Kromea 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 2 år, som vejer 30 kg eller mere.	40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 2 år, som vejer 10 kg til mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	-

Entesopati-relateret arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere.	40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 6 år, der vejer 15 kg til mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	-

Plaque-psoriasis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80

	uge startende en uge efter startdosis. Du skal fortsætte med at injicere Kromea i så lang tid, som din læge har fortalt dig.	mg hver anden uge.
Børn og unge fra 4 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere.	Startdosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 15 kg til mindre end 30 kg.	Startdosis på 20 mg efterfulgt af 20 mg en uge senere. Derefter den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.	-

Crohns sygdom		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere.	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af en dosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag) to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosisfrekvensen til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg.	Startdosis på 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosisfrekvensen til 20 mg hver uge.

Colitis ulcerosa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	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)	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

	dage) efterfulgt af en dosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på samme dag) to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	
--	---	--

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter startdosis. Du skal fortsætte med at injicere Kromeya i så lang tid, som din læge har fortalt dig.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, imens du tager Kromeya. Kromeya kan også tages alene.
Børn og unge fra 2 år, som vejer mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	Din læge kan ordinere en startdosis på 40 mg, som skal tages en uge før starten på den sædvanlige dosis. Det er anbefalet at tage Kromeya sammen med methotrexat.
Børn og unge fra 2 år, som vejer mindst 30 kg.	40 mg hver anden uge.	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som skal tages en uge før starten på den sædvanlige dosis. Det er anbefalet at tage Kromeya sammen med methotrexat.

Metode og indgivelsesvej

Kromeya indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljeret vejledning om, hvordan Kromeya injiceres, gives i punkt 7 ”Brugsvejledning”.

Hvis du har taget for meget Kromeya

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Kromeya hyppigere, end du skal, kontakt lægen eller apotekspersonalet og forklar, at du har taget mere medicin end nødvendigt. Tag altid medicinens ydre karton med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage Kromeya

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Kromeya, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at tage Kromeya

Beslutningen om at stoppe med at bruge Kromeya skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen efter ophør med behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 4 måneder eller mere efter den sidste Kromea injektion.

Søg straks lægehjælp, hvis du får følgende tegn på en allergisk reaktion eller hjertesvigt:

- alvorligt udslæt eller nældefeber
- 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 oplever noget af følgende:

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning, følelse af svaghed eller træthed eller hoste.
- symptomer på nerveproblemer som snurren og prikken, følelsesløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben
- tegn på hudkræft som en bule eller åbent sår, som ikke vil hele;
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed.

Følgende bivirkninger er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskelsmerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedsild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi)
- dehydrering (væskemangel)
- humørsvingninger (inklusive depression)
- angst
- søvnbesvær
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed
- migræne

- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af at rummet snurrer rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (hævelse med størket blod)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrerreflukssygdom
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (væskeophobning i kroppen, som får det påvirkede væv til at hæve op)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- udsædvanlige 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 inklusive kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom) og modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som en sygdom, der kaldes sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nerveskade)
- slagtilfælde
- dobbeltsyn
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde

- 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)
- 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
- fedtholdig lever (ophobning af fedt i levercellerne)
- nattesved
- ar
- unormale muskelssvigt
- systemisk lupus erythematosus (en immunforstyrrelse, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en sygdom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B-infektion
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenza-lignende symptomer og udslæt med blærer)
- 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 kendte (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- leversvigt
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver.

Disse inkluderer:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet.

Ualmindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/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 Kromea fyldt pen opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 14 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal pennen bruges indenfor 14 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 på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kromeya indeholder

Aktivt stof: Adalimumab. Hver fyldt pen indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, mannitol, natriumchlorid, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Kromeya 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som en steril 0,8 ml klar, farveløs opløsning af 40 mg adalimumab.

Kromeya fyldt pen indeholder en fyldt injektionssprøjte med Kromeya. Hver pakning indeholder 2 eller 6 fyldte penne og 2 eller 6 spritservietter.

Kromeya kan leveres som et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og som en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Østrig

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

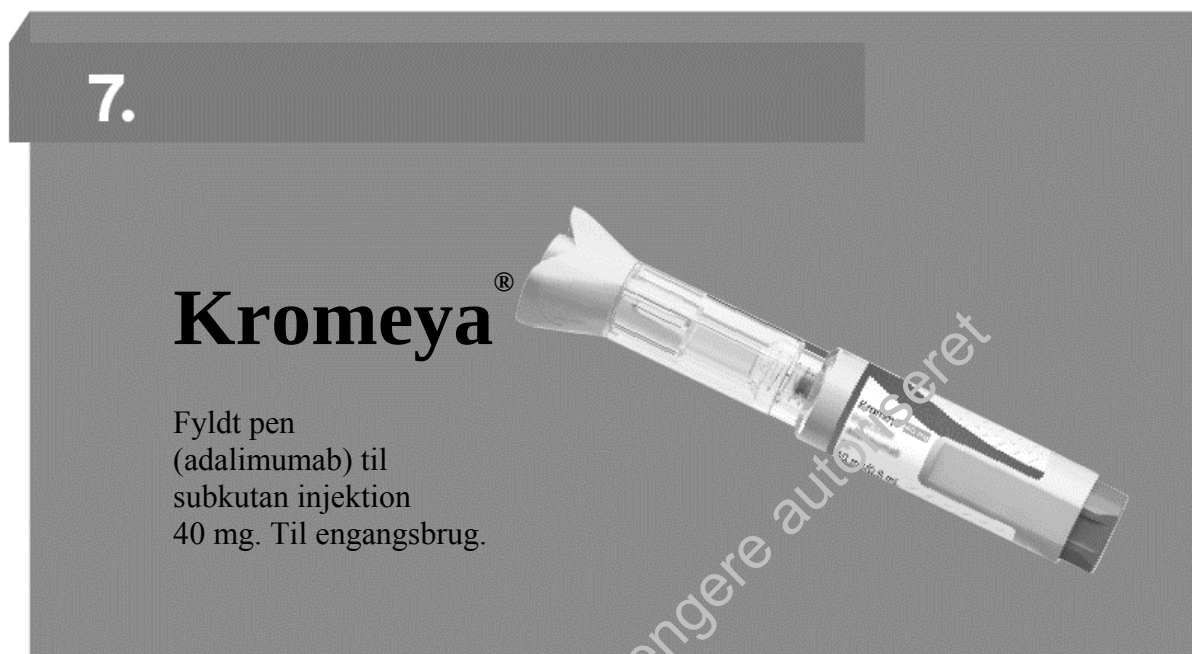
Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Brugsvejledning

Sørg for at læse, forstå og følge denne brugsvejledning, før du injicerer Kromea. Din læge eller andet sundhedspersonale bør vise dig, hvordan du skal forberede og injicere Kromea korrekt ved brug af den fyldte pen, inden du bruger den første gang. Tal med din læge, hvis du har nogen spørgsmål.



Bemærk: Billeder kun til illustration.

Læs hele brugsanvisningen grundigt, inden du begynder at bruge din Kromea fyldte pen.

Vigtig information

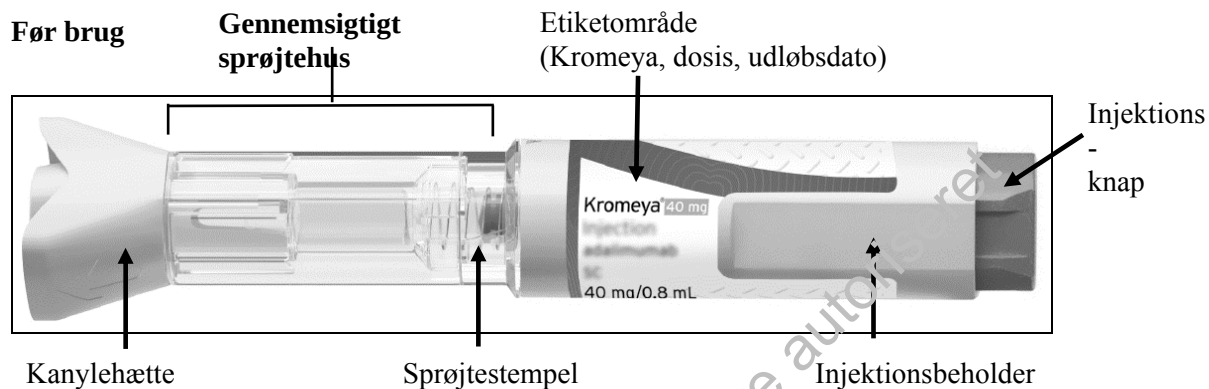
Du må kun bruge Kromea fyldt pen, hvis din læge eller andet sundhedspersonale har vist dig, hvordan du skal bruge den fyldte pen korrekt.

- Kromea fyldt pen er en engangspen, som er klar til brug og giver en fuld dosis adalimumab.
- Du skal altid bruge den injektionsteknik, som lægen eller andet sundhedspersonale har vist dig.
- Børn under 12 år må ikke indgive injektionen selv. Injektionen skal indgives af en voksen, der er blevet oplært i det.
- Opbevar Kromea fyldt pen utilgængeligt for børn.
- Du må ikke føre dine fingre ind i sikkerhedsmekanismens åbning.
- Du må ikke bruge en Kromea fyldt pen, der har været frossen eller har ligget i direkte sollys.
- Tal med lægen, hvis du har spørgsmål eller er i tvivl om noget.

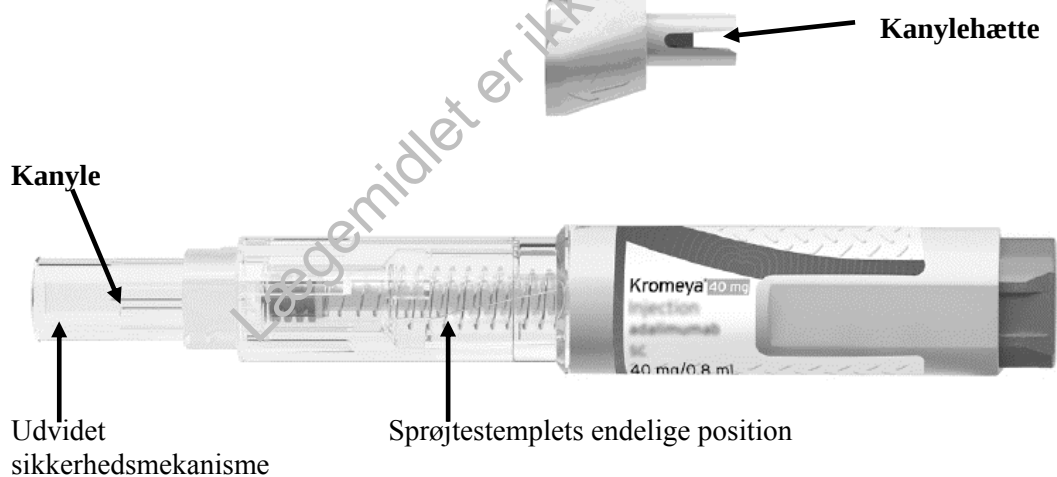
Opbevaring

- Opbevar den fyldte pen i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Opbevar den fyldte pen i køleskab ved 2-8 °C.
- En enkelt fyldt pen kan om nødvendigt opbevares ved stuetemperatur i op til 14 dage, f.eks. i forbindelse med rejser.

Bliv fortrolig med din Kromea fyldte pen



Efter brug



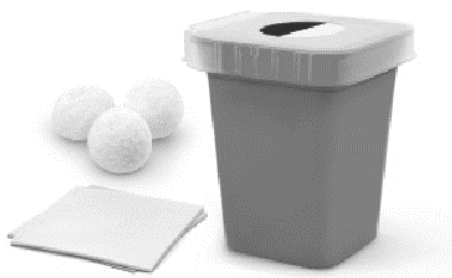
Trin 1 Forbered din injektion

Hver æske af Kromea fyldt pen indeholder to eller seks fyldte penne.

1.1 Klargør en ren, plan flade, f.eks. på et spisebord eller køkkenbord, i et godt oplyst lokale.

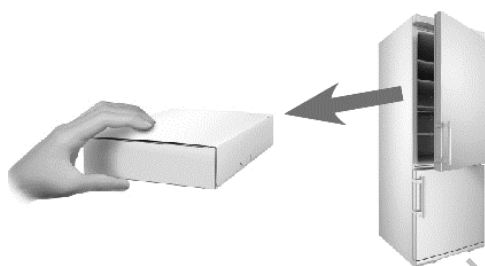
1.2 Du skal også bruge (figur A):

- en spritserviet (vedlagt i æsken)
- et stykke vat eller gaze og
- en affaldsbeholder til skarpe genstande.



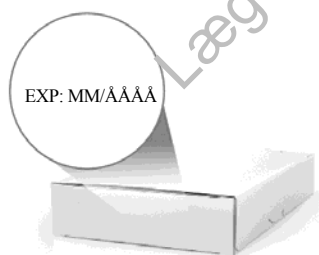
Figur A

1.3 Tag æsken ud af køleskabet (figur B).



Figur B

1.4 Tjek udløbsdatoen på siden af æsken.
(figur C).

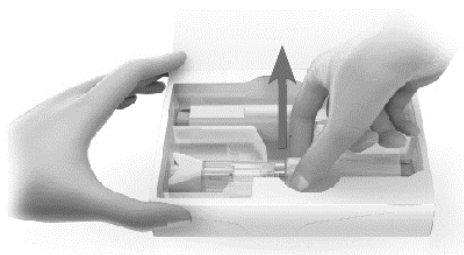


Figur C

Advarsel: Må ikke bruges, hvis udløbsdatoen er overskredet.

1.5 Tag en fyldt pen ud af den originale æske:

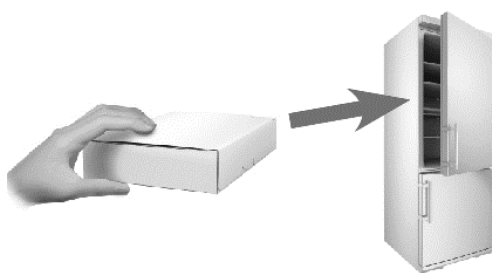
- tag fat om pennen med to fingre ved etiketområdet
- løft pennen lige op og ud af æsken (figur D).



Figur D

Læg den på en ren, plan flade.

1.6 De(n) tilbageværende pen(ne) lægges tilbage i køleskabet i den originale æske (figur E).



Figur E

Se under afsnittet Opbevaring, hvordan du skal opbevare ubrugte penne.

1.7 Lad den fyldte pen hvile ved stuetemperatur i mindst 30 minutter, så lægemidlet kan blive varmet op (figur F).



Figur F

Det kan gøre ondt at injicere kold medicin.

Advarsel: Du må ikke varme den fyldte pen på andre måder, som f.eks. i mikroovn, varmt vand eller i direkte sollys.

Advarsel: Du må ikke fjerne kanylehætten, før du er klar til at injicere.

Trin 2

Vask dine hænder

2.1 Vask dine hænder med sæbe og vand (figur G) og tør dem grundigt.

Advarsel: Du skal også vaske hænder, selvom du bruger handsker.

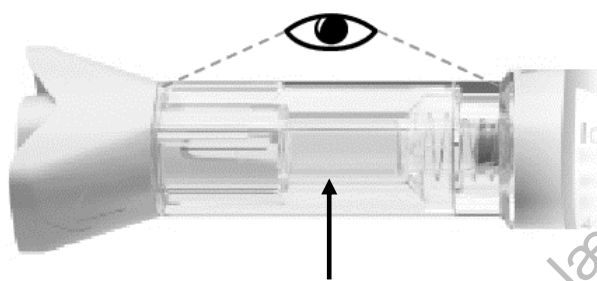


Figur G

Trin 3 Tjek den fyldte pen

3.1 Tjek det gennemsigtige sprøjtehus for at sikre:

- at væsken er klar, farveløs og fri for partikler (figur H).
- at glassprøjten ikke er beskadiget eller revnet (figur H)



Gennemsigtigt sprøjtehus

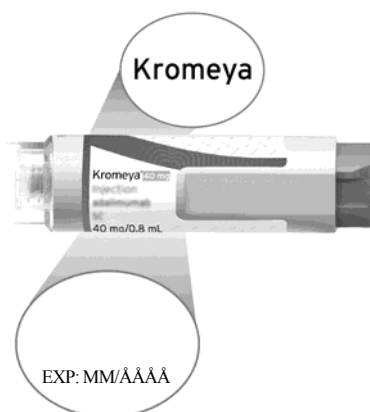
Figur H

Advarsel: Du må ikke bruge den fyldte pen, hvis væsken indeholder partikler eller flager, er uklar eller misfarvet eller viser tegn på skade.

Kassér i givet fald pennen i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og kontakt lægen eller apotekspersonalet.

3.2 Tjek etiketten for at sikre dig:

- at der står Kromea på pennen (figur I).
- at pennens udløbsdato ikke er overskredet (figur I).



Figur I

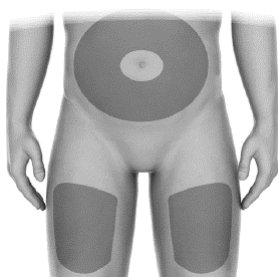
Advarsel: Du må ikke bruge den fyldte pen, hvis der ikke står Kromea på etiketten, og/eller hvis udløbsdatoen på etiketten er overskredet.

Kassér i givet fald pennen i affaldsbeholderen til skarpe genstande, og kontakt lægen eller apotekspersonalet.

Trin 4 Vælg injektionsstedet

4.1 Vælg et injektionssted (figur J):

- fortil på låret.
- i maven (injecér mindst 5 cm fra navlen).



Figur J

4.2 Vælg et nyt sted hver gang (mindst 2,5 cm fra det forrige injektionssted) for at reducere rødme, irritation og andre hudproblemer.

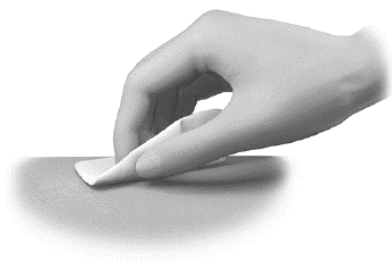
Advarsel: Du må ikke injicere i et område, der er ømt, rødt, hårdt, arret eller har blå mærker eller strækmærker.

Advarsel: Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere i dine læsioner eller i røde, tykke, hævede eller skællede pletter.

Trin 5 Rengør injektionsstedet

5.1 Rengør huden på injektionsstedet med en spritserviet (figur K).

Advarsel: Du må ikke puste på eller røre ved injektionsstedet, når du har rensset det.



Figur K

Trin 6 Giv injektionen

6.1 Fjern kanylehætten

- Hold pennen, så den peger opad, og træk kanylehætten lige af (figur L).



Figur L

Du kan muligvis se nogle dråber væske ved kanylespidsen.

- Smid kanylehætten ud.

Advarsel: Du må ikke dreje hættten.

Advarsel: Du må ikke sætte hættten tilbage på den fyldte pen.

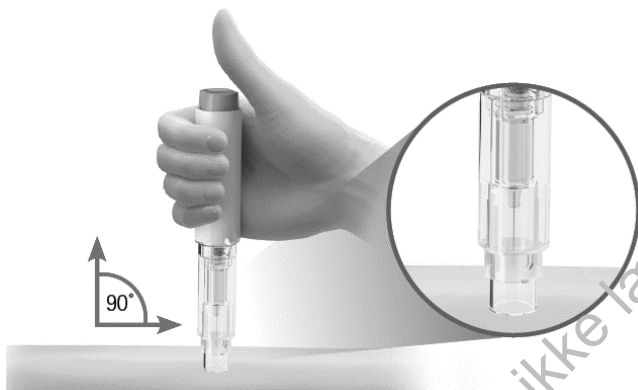
6.2 Positionering af pennen

- Hold den fyldte pen, så du kan se den gennemsigtige sprøjtehus.
- Placer tommelfingeren (uden at røre) over den gule injektionsknap (figur M).



Figur M

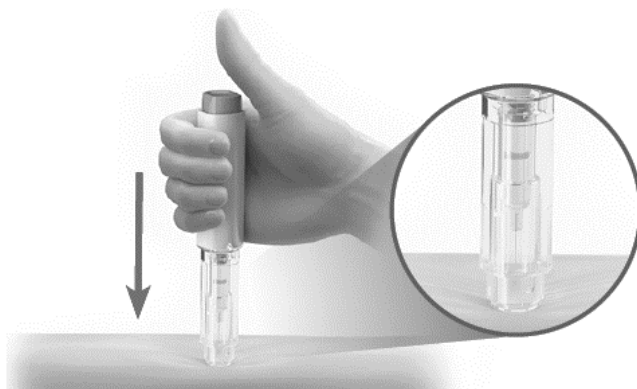
- Anbring den fyldte pen mod huden i en vinkel på 90° (figur N).



Figur N

Før injektion

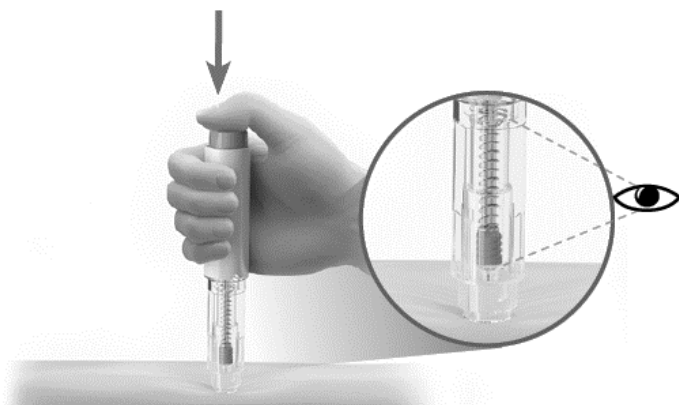
- Tryk den fyldte pen ned mod huden og fasthold den dér, indtil sikkerhedsmekanismen er helt i bund.
Det vil frigøre injektionsknappen (figur O).



Figur O

6.3 Indgiv injektionen

- Tryk på injektionsknappen (figur P).
Du vil høre et højt klik, som betyder, at injektionen er startet.
- FASTHOLD den fyldte pen i denne position.
- HOLD ØJE MED stemplet for at sikre, at det kommer helt i bund (figur P).



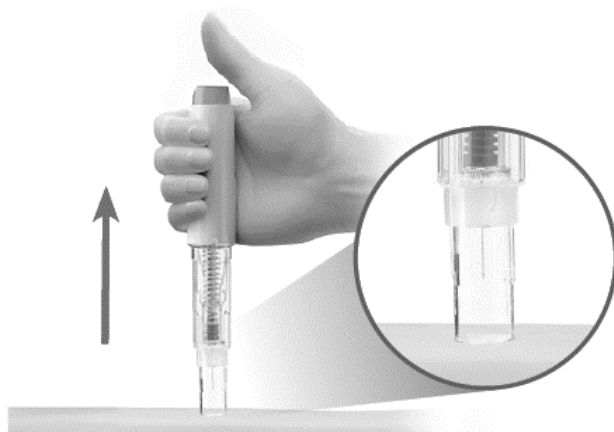
Figur P

Efter injektion

Advarsel: Du må ikke løfte pennen fra huden, før stemplet er kommet helt i bund, og al væsken er injiceret.

- Når sprøjtestemplet er kommet helt i bund og ikke længere bevæger sig, skal det holdes nede i 5 sekunder.
- Løft pennen væk fra huden (figur Q).

Sikkerhedsmekanismen vil glide ned og klikke på plads for at beskytte dig mod kanylen (figur Q).



Figur Q

Advarsel: Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har problemer.

6.4 Hvis der er blod eller væske ved injektionsstedet, skal du forsigtigt duppe huden med et stykke vat eller gaze (figur R).



Figur R

Trin 7 Kassér din pen

7.1 Kassér den brugte pen i en affaldsbeholder til skarpe genstande straks efter injektionen (figur S).



Figur S

Advarsel: Opbevar affaldsbeholderen til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Advarsel: Du må ikke smide pennen i skraldespanden.

Hvis du ikke har en affaldsbeholder til skarpe genstande, kan du bruge en beholder:

- der er lavet af hård plast,
- der kan lukkes med et tætsluttende, punktur-resistent låg, så skarpe genstande ikke kan komme ud,
- der står opret og stabilt under brug,

- der ikke lækker, og
- som er mærket med en advarsel om farligt affald.

7.2 Når affaldsbeholderen til skarpe genstande er næsten fuld, skal du bortskaffe den i henhold til lokale retningslinjer, der beskriver den rigtige måde at bortskaffe en affaldsbeholder til skarpe genstande.

Affaldsbeholderen til skarpe genstande må ikke smides til genbrug.

Trin 8 Registrer din injektion

8.1 For at hjælpe dig med at huske, hvor og hvornår du skal injicere, skal du registrere datoerne og de injektionssteder, du har benyttet til dine injektioner (figur V).



Figur V

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kromea 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug adalimumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under dit barns behandling med Kromea. Opbevar patientkortet på dit barn i løbet af dit barns behandling og i 4 måneder efter din (eller dit barns) sidste injektion med Kromea.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Kromea til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her (se punkt 4).

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Kromea
3. Sådan skal dit barn tage Kromea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Kromea indeholder det aktive stof adalimumab; en medicin, som virker på din krops immunsystem.

Kromea er beregnet til behandlingen af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit,
- Entesopati-relateret artrit,
- Pædiatrisk plaque plaque-psoriasis,
- Pædiatrisk Crohns sygdom,
- Pædiatrisk uveitis.

Det aktive stof i Kromea, adalimumab, er et monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, som binder til et bestemt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et andet protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er til stede i øgede mængder ved de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF α blokerer Kromea dets virkning og reducerer inflammationen ved disse sygdomme.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret artrit er sygdomme med betændelseslignende (inflammatoriske) reaktioner i leddene, som oftest viser sig første gang i barndommen.

Kromeya bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk artrit. Dit barn skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis dit barn ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil dit barn få Kromeya til behandling af hans/hendes polyartikulære juvenile idiopatiske artrit eller entesopati-relateret artrit.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene. Det får dem til at smuldre, blive fortykket og 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.

Kromeya bruges til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokal behandling og behandlinger med ultraviolet lys enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Pædiatrisk Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i mave-tarm-kanalen.

Kromeya kan anvendes til behandling af Crohns sygdom hos børn i alderen 6 til 17 år. Dit barn kan få anden medicin først. Hvis denne medicin ikke virker godt nok, vil dit barn blive tilbudt Kromeya til reduktion af sygdomstegn og symptomer på hans/hendes Crohns sygdom.

Pædiatrisk uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sorte pletter eller sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Kromeya virker ved at reducere denne inflammation.

Kromeya bruges til at behandle børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis med inflammation, som påvirker forreste del af øjet.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Kromeya

Tag ikke Kromeya

- hvis dit barn er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis dit barn har en alvorlig infektion, herunder tuberkulose, sepsis (blodforgiftning) eller andre usædvanlige infektioner, der er forbundet med et svækket immunforsvar. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, hvis dit barn har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer (se "Advarsler og forsigtighedsregler").
- hvis dit barn lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se "Advarsler og forsigtighedsregler").

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet, før dit barn tager Kromeya.

Allergisk reaktion

- Hvis dit barn får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Kromea, og kontakt straks din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektion

- Hvis dit barn har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Kromea. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Dit barn kan lettere få infektioner under behandling med Kromea. Risikoen kan stige, hvis hans/hendes lungefunktion er nedsat. Disse infektioner kan være mere alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre usædvanlige infektionsorganismer og sepsis (blodforgiftning). I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere din læge, hvis dit barn får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med Kromea.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil din læge undersøge dit barn for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Kromea 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 du informerer din læge, hvis dit barn nogensinde selv 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 din læge straks informeres.

Rejse/gentagne infektioner

- Fortæl din læge, hvis dit barn har haft fast bopæl eller rejst i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidiodomyse eller blastomykose er almindelige.
- Fortæl din læge, hvis dit barn har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre forhold, der forøger risikoen for infektioner.

Hepatitis B virus

- Fortæl din læge, hvis dit barn er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis han/hun har aktiv HBV-infektion, eller hvis du tror, han/hun kan have risiko for at få HBV. Dit barns læge vil teste dig for HBV. Adalimumab kan reaktivere af 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.

Symptomer på infektioner

- Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis dit barn får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.

Operation eller tandbehandling

- Hvis dit barn skal opereres eller have tandbehandling, skal du fortælle din læge, at han/hun tager Kromea. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Kromea.

Demyeliniserende sygdom

- Hvis dit barn har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag rundt om nerverne såsom dissemineret sklerose) vil din læge afgøre, om han/hun skal have eller fortsætte med at få Kromea. Fortæl straks din læge, hvis dit barn får symptomer såsom ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følsløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vacciner

- Visse vacciner indeholder levende men svækkede former for bakterier eller sygdomsfremkaldende bakterier eller virusser og bør ikke gives under behandling med Kromea i tilfælde af, at de giver infektioner. Tal med din læge, før dit barn får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn såvidt som muligt får alle de planlagte vaccinationer for deres alder, før behandlingen med Kromea indledes. Hvis du har fået Kromea, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Kromea under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjerteinsufficiens

- Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis dit barn har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med Kromea, skal status for hans/hendes hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Hvis han/hun udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil beslutte, om dit barn skal have Kromea.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper dit barns krop med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis dit barn får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF α -hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer og leukæmi (kræfttyper, som påvirker blodlegemer og knoglemarv). Når dit barn tager Kromea, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en specifik og alvorlig type af lymfom hos patienter, der tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin. Fortæl din læge, hvis dit barn får lægemidlerne azathioprin eller mercaptopurin sammen med Kromea.
- Derudover er der set tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der kommer nye områder med beskadiget hud under eller efter behandlingen, eller hvis de nuværende beskadigede områder forandre sig, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden

TNF α -hæmmer. Hvis dit barn har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF α -hæmmer er passende for dit barn.

- I sjældne tilfælde kan behandling med Kromea resultere i lupus-lignende syndrom. Fortæl din læge hvis du får symptomer såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Brug af anden medicin sammen med Kromea

Fortæl dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Kromea kan anvendes sammen med methotrexat eller visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion), kortikosteroider eller smertemedicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør dit barn ikke tage Kromea sammen med medicin, der indeholder de aktive stoffer anakinra eller abatacept. Det anbefales ikke at kombinere adalimumab såvel som andre TNF-antagonister og anakira eller abatacept, fordi der er øget risiko for infektion herunder alvorlige infektioner og andre mulige farmakologiske interaktioner. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

Hvis dit barn er gravid eller ammer, har mistanke om, at dit barn er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før de tager dette lægemiddel.

Dit barn rådes til at undgå at blive gravid og skal bruge passende prævention, imens dit barn bruger Kromea og i mindst 5 måneder efter sidste Kromea injektion. Hvis dit barn bliver gravid, skal du kontakte dit barns læge.

Kromea bør kun anvendes under graviditet, hvis det 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.

Kromea kan anvendes under amning.

Hvis dit barn har fået Kromea, imens hun var gravid, kan hendes spædbarn have en højere risiko for at få en infektion. Det er vigtigt, at du fortæller hendes spædbarns læge og andre sundhedspersoner, at hun fik Kromea under graviditeten, før spædbarnet får nogen vaccinationer (for mere information, se afsnittet om vaccinationer).

Trafik-og arbejdssikkerhed

Kromea kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Dit barn kan få en fornemmelse af, at rummet drejer rundt og synsforstyrrelser, efter at have taget Kromea.

Kromea indeholder natrium

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

3. Sådan skal dit barn tage Kromea

Tag altid Kromea nøjagtigt som dit barns læge eller apotekspersonalet har anvist. Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis du er usikker på nogen af instruktionerne eller hvis du har spørgsmål.

Din læge kan ordinere en anden styrke af Kromea, hvis dit barn behøver en anderledes dosis.

Kromea injiceres under huden (subkutan anvendelse). En 40 mg fyldt injektionssprøjte og en 40 mg fyldt pen er også tilgængelig til brug.

De anbefalede doser af Kromea, til hver af de godkendte anvendelser, er vist i følgende tabel:

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 2 år, som vejer 30 kg eller mere.	40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 2 år, som vejer 10 kg til mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	-

Entesopati-relateret artrit		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere.	40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 6 år, der vejer 15 kg til mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	-

Pædiatrisk plaque-psoriasis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn og unge fra 4 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere.	Startdosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	-
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 15 kg til mindre end 30 kg.	Startdosis på 20 mg efterfulgt af 20 mg en uge senere. Derefter den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.	-

Pædiatrisk Crohns sygdom		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere.	Startdosis på 80 mg (som to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af en dosis på 80 mg (som to 40 mg	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan dit barns læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

	injektioner på én dag) to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge.	
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg.	Startdosis på 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere. Derefter den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge.	Hvis denne dosis ikke virker godt nok, kan dit barns læge øge dosis til 20 mg hver uge.

Pædiatrisk uveitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor ofte skal man tage medicinen?	Bemærkninger
Børn og unge fra 2 år, som vejer mindre end 30 kg.	20 mg hver anden uge.	Dit barns læge kan ordinere en startdosis på 40 mg, som skal tages en uge før starten på den sædvanlige dosis. Det er anbefalet at tage Kromeya sammen med methotrexat.
Børn og unge fra 2 år, som vejer mindst 30 kg.	40 mg hver anden uge.	Din barns læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som skal tages en uge før starten på den sædvanlige dosis. Det er anbefalet at tage Kromeya sammen med methotrexat.

Metode og indgivelsesvej

Kromeya indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljeret vejledning om, hvordan Kromeya injiceres, gives i punkt 7 ”Brugsvejledning”.

Hvis du har givet for meget Kromeya

Hvis du ved en fejltagelse har injiceret en større mængde Kromeya eller hvis du har injiceret hyppigere end forskrevet af lægen, kontakt lægen og fortæl ham/hende, at dit barn har fået for meget. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra medicinen med, også selvom de er tomme.

Hvis du har givet mindre Kromeya, end du skulle

Hvis du ved en fejltagelse har injiceret en mindre mængde Kromeya end ordineret, eller hvis du har injiceret mindre hyppigt end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet og fortælle ham/hende, at dit barn har fået for lidt. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset med dig, også selvom de er tomme.

Hvis du har glemt at tage Kromeya

Hvis du glemmer at give dit barn en Kromeya injektion, bør du injicere den næste dosis af Kromeya, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere dit barns næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis dit barn holder op med at tage Kromeya

Beslutningen om at stoppe med at bruge Kromeya skal diskuteres med dit barns læge. Dit barns symptomer kan komme igen efter ophør med behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 4 måneder eller mere efter den sidste Kromeya injektion.

Søg straks lægehjælp, hvis du får følgende tegn på en allergisk reaktion eller hjertesvigt:

- alvorligt udslæt eller nældefeber
- 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 oplever noget af følgende:

- tegn og symptomer på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, smerter ved vandladning, følelse af svaghed eller træthed eller hoste.
- symptomer på nerveproblemer som snurren og prikken, følelsesløshed, dobbeltsyn eller svaghed i arme og ben
- tegn på hudkræft som 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.

Følgende bivirkninger er observeret ved brug af adalimumab:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner ved injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskelsmerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedsild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner

- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi)
- dehydrering (væskemangel)
- humørsvingninger (inklusive depression)
- angst
- søvnbesvær
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed
- migræne
- symptomer på nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af at rummet snurrer rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling (hævelse med størket blod)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrerreflukssygdom
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (væskeophobning i kroppen, som får det påvirkede væv til at hæve)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- udsædvanlige 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 inclusive kræft, der rammer lymfesystemet (lymfom) og modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som en sygdom, der kaldes sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nerveskade)
- slagtilfælde
- dobbeltsyn
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjertetilfælde
- 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)
- 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
- fedtholdig lever (ophobning af fedt i levercellerne)
- nattesved
- ar
- unormale muskelssvigt
- systemisk lupus erythematosus (en immunforstyrrelse, der indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelse (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, en sygdom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen (hul i tarmvæggen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B-infektion
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (livstruende reaktion med influenza-lignende symptomer og udslet med blærer)
- 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 kendte (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- leversvigt
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)

Nogle bivirkninger, som er set med adalimumab, har ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver.

Disse inkluderer:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet.

Ualmindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/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.

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan Kromea opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 14 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal hætteglasset bruges indenfor 14 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskab.

Du skal registrere den dato, hvor hætteglasset først tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kromea indeholder

Aktivt stof: Adalimumab. Hvert hætteglas indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.
Øvrige indholdsstoffer: Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, mannitol, natriumchlorid, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Kromea 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug leveres som en steril 0,8 ml klar, farveløs opløsning af 40 mg adalimumab.

Kromea 40 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug leveres i et hætteglas. Hver pakning indeholder 1 hætteglas (0,8 ml steril opløsning), 1 steril injektionssprøjte, 1 steril kanyle, 1 hætteglasadaptor og 2 spritservietter.

Kromea er tilgængelig som et hætteglas, en fyldt injektionssprøjte og som en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Fremstiller

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz

Østrig

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

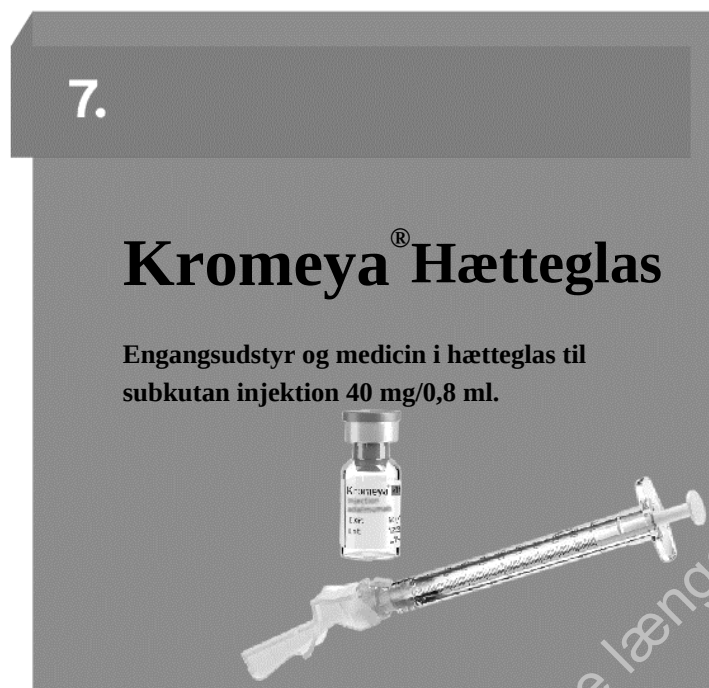
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

7. Brugsvejledning

Sørg for at læse, forstå og følge denne brugsvejledning, før du injicerer Kromeya. Din læge eller andet sundhedspersonale bør vise dig, hvordan du skal forberede og injicere Kromeya korrekt ved brug af hætteglassættet, inden du bruger det første gang. Tal med din læge, hvis du har nogen spørgsmål.



Bemærk: Billeder kun til illustration.

Læs hele brugsanvisningen grundigt, inden du begynder at bruge Kromeya hætteglassæt.

Vigtig information

- Du må kun bruge Kromeya hætteglassæt, hvis lægen eller andet sundhedspersonale har vist dig, hvordan du skal bruge det korrekt.
- Kromeya hætteglassæt er kun til engangsbrug.
- Børn må ikke indgive injektionen selv. Injektionen skal indgives af en voksen, der er blevet oplært i det.
- Opbevar Kromeya hætteglassæt og affaldsbeholderen til skarpe genstande utilgængeligt for børn.
- **Ryst ikke** sprøjten eller hætteglasset.
Hvis sprøjten eller hætteglasset rystes, kan medicinen blive ødelagt.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål eller har brug for hjælp.

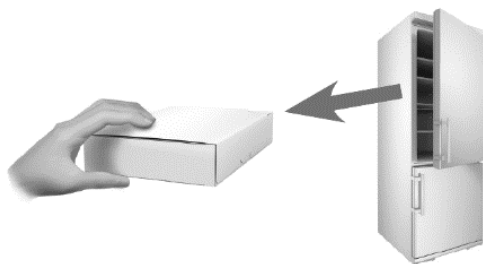
Opbevaring

- Opbevar Kromeya hætteglassæt i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Opbevar Kromeya hætteglassæt i køleskab ved 2-8 °C.
- Kromeya hætteglassæt kan om nødvendigt opbevares ved stuetemperatur i op til 14 dage, f.eks. i forbindelse med rejser.

Trin 1

Saml alle dele og check for skader

1.1. Tag Kromea hætteglassættet ud af køleskabet.



1.2. Lad sættet hvile ved stuetemperatur i 30 minutter, så lægemidlet kan blive varmet op. Det kan gøre ondt at injicere kold medicin.



Advarsel: Du må ikke varme sættet på andre måder som f.eks. i mikroovn, varmt vand eller i direkte sollys.

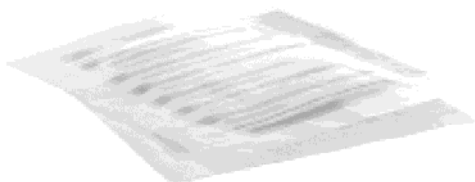
1.3 Åbn sættet, tag alle delene ud og anbring dem på en ren, tør og plan flade. Tjek delene for at sikre dig, at emballage og indhold ikke er beskadiget.



Hætteglas



Hætteglasadapter

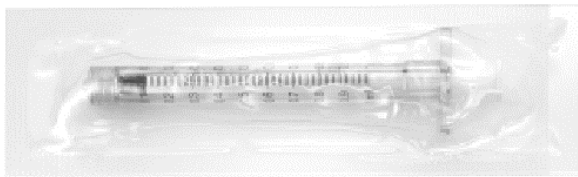


Spritservietter



Kanyle

Legemidlet er ikke længere autoriseret



Sprøjte

Advarsel: Må ikke bruges, hvis beskadiget.

1.4 Du skal også bruge følgende, som ikke indgår i sættet:

- et stykke rent vat eller gaze og
- en affaldsbeholder til skarpe genstande (se afsnit 7.2).

Åbn affaldsbeholderen til skarpe genstande, så den er klar til brug.



1.5 Tjek dine registreringer af datoer og injektionssteder, og bestem det nye injektionssted.



Trin 2

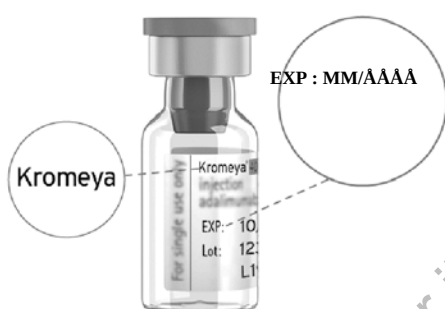
Forbered hætteglasset

2.1 Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Advarsel: Du skal også vaske hænder, selvom du bruger handsker.

2.2 Tjek, at der står Kromea på hætteglassets etiket, og tjek udløbsdatoen.



Advarsel: Du må ikke bruge hætteglasset:

- hvis der ikke står Kromea på etiketten.
- hvis udløbsdatoen på etiketten er overskredet.

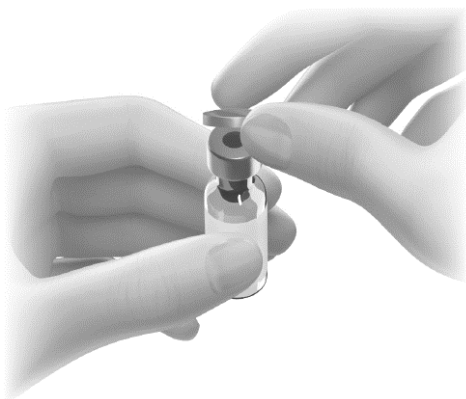
2.3 Tjek væsken for at sikre dig, at:

Væsken er klar, farveløs og fri for partikler.

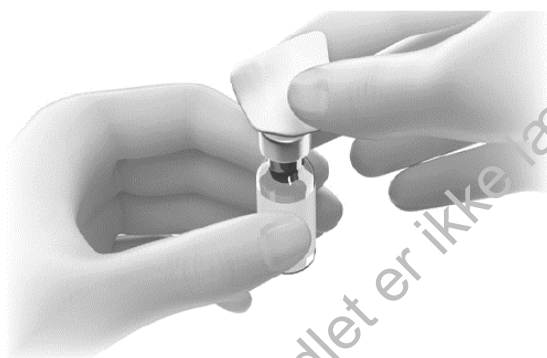


Advarsel: Du må ikke bruge hætteglasset, hvis væsken er uklar eller misfarvet eller indeholder partikler eller flager.

2.4 Tag forsigtigt den gule hætte af hætteglasset.

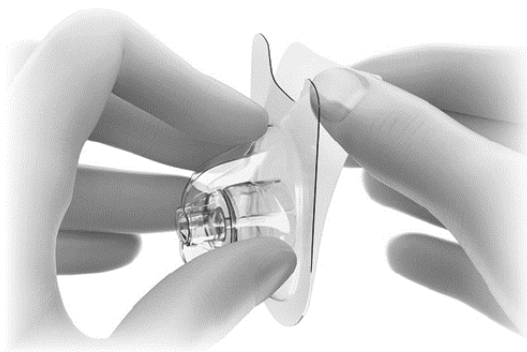


2.5 Aftør hele toppen af hætteglasset med en spritserviet, og smid servietten ud.



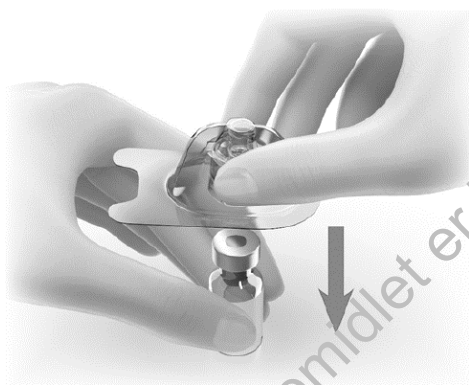
Advarsel: Du må ikke røre ved toppen af hætteglasset, når du har rensset den.

2.6 Fjern papiret fra hætteglasadapterens emballage uden at tage adapteren ud af emballagen.

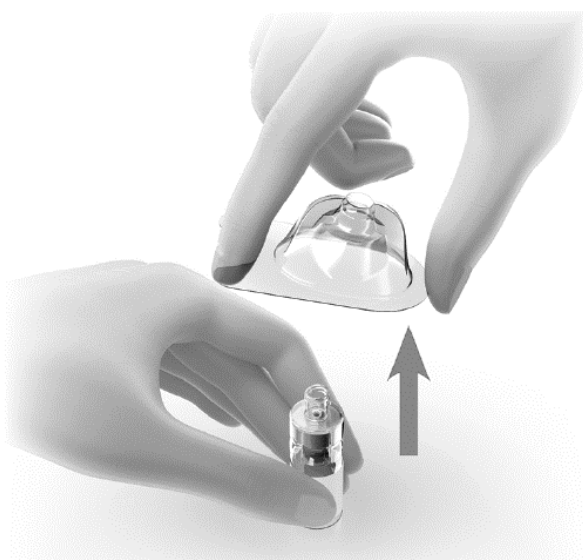


Advarsel: Du må ikke røre ved adapteren.

2.7 Tryk hætteglasadapteren, der stadig er i sin emballage, fast på hætteglastoppen, til den klikker på plads.

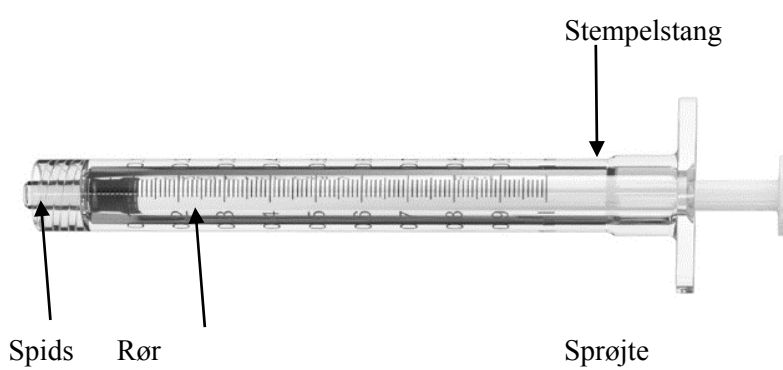


2.8 Hold om hætteglasset, og løft emballagen af. For at sikre, at adapteren bliver på hætteglastoppen, skal du tage fat om emballagens yderkant.



Trin 3

Forbered sprøjten



3.1 Riv sprøjtes emballage op, og tag fat om sprøjtes rør.



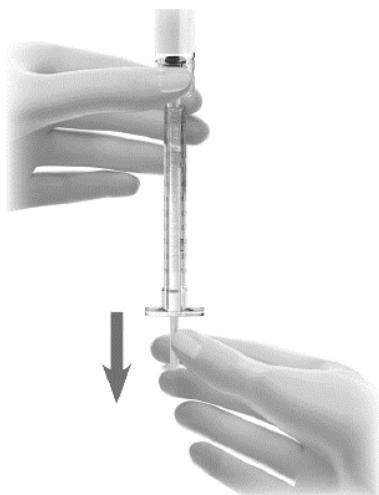
Advarsel: Du må ikke røre ved sprøjtens spids.

3.2 Hold om hætteglasadapteren, indfør sprøjtespidsen i adapteren, og skru delene sammen.



3.3 Vend bunden i vejret på hætteglasset, og hold det lodret sammen med den fastgjorte sprøjte.

3.4 Hold fortsat hætteglas og sprøjte lodret, og træk langsomt den ordinerede dosis ind i sprøjten.



Advarsel: Hvis stemplet trækkes hele vejen ud, skal sprøjten kasseres.

Du må ikke prøve at trykke stemplet tilbage. Start forfra med et nyt sæt.

3.5 Tryk langsomt stemplet helt i bund, så medicinen kommer tilbage i hætteglasset. Det er for at fjerne eventuelle lufthuller eller bobler.

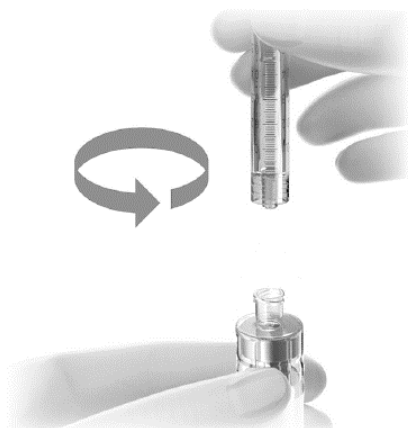


Træk igen stemplet langsomt ud, og fyld sprøjten med den ordinerede dosis, og stop.

Hvis du stadig kan se luftbobler ved sprøjtespidsen, skal du gentage disse trin, indtil boblerne er forsvundet. Du må ikke ryste sprøjten.

Advarsel: **Du må ikke** bruge sprøjten, hvis der er meget luft i den.

3.6 Vend hætteglas og sprøjte om igen, hold fat om hætteglasadapteren, og skru sprøjten af.



Læg sprøjten på en ren, plan flade.

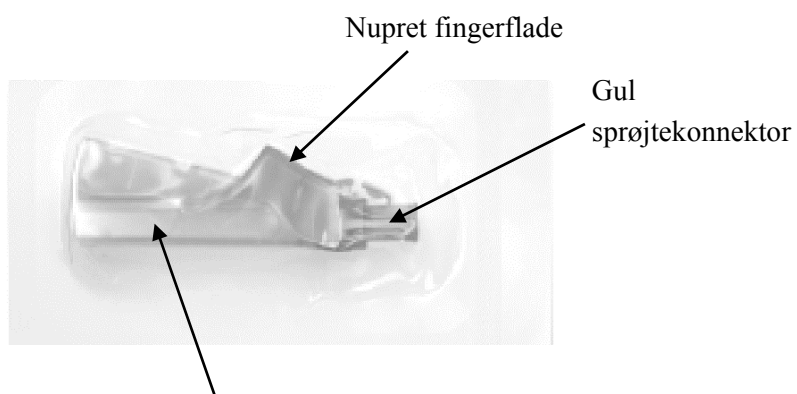
Advarsel: Du må ikke røre ved sprøjstens spids.

Advarsel: Du må ikke smide hætteglasset ud.

Trin 4

Fører kanylen

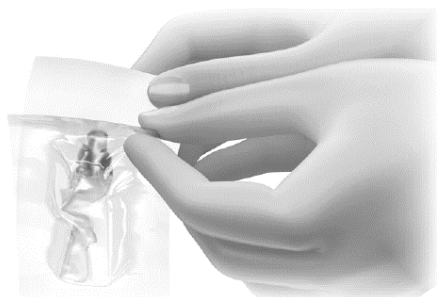
Kanylebeskyttelse



Hætte

Kanyle

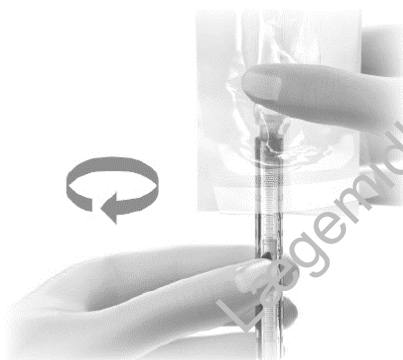
4.1 Riv kanyleemballagen op, så den gule sprøjtekonnektor bliver tilgængelig.



Advarsel: Du må ikke tage kanylen ud af emballagen.

Advarsel: Du må ikke røre ved den gule sprøjtekonnektor.

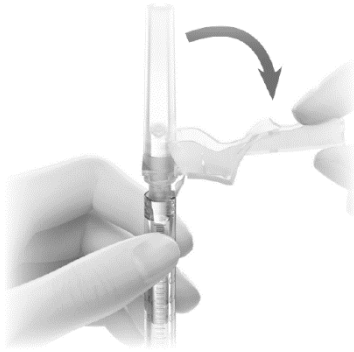
4.2 Før sprøjtespidsen ind i den gule sprøjtekonnektor, og skru delene sammen.



4.3 Træk kanylens emballage af.

Advarsel: Du må ikke fjerne den gennemsigtige kanylehætte.

4.4 Træk den lyserøde kanylebeskyttelse bagud mod sprøjten.



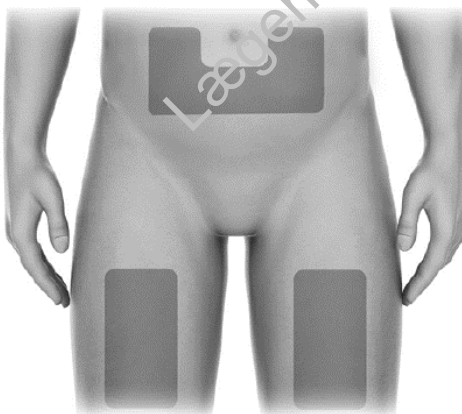
Advarsel: Du må ikke fjerne den lyserøde kanylebeskyttelse fra den gule sprøjtekonnektor.

4.5 Læg sprøjten på en ren, plan flade.

Trin 5	Forbered injektionen
---------------	-----------------------------

5.1 Vælg et injektionssted:

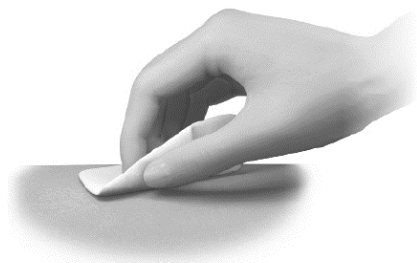
- fortil på låret
- eller
- i nedre maveregion (injicer mindst 5 cm fra navlen).



Vælg et nyt sted hver gang (mindst 2,5 cm fra det forrige injektionssted) for at reducere rødme, irritation og andre hudproblemer.

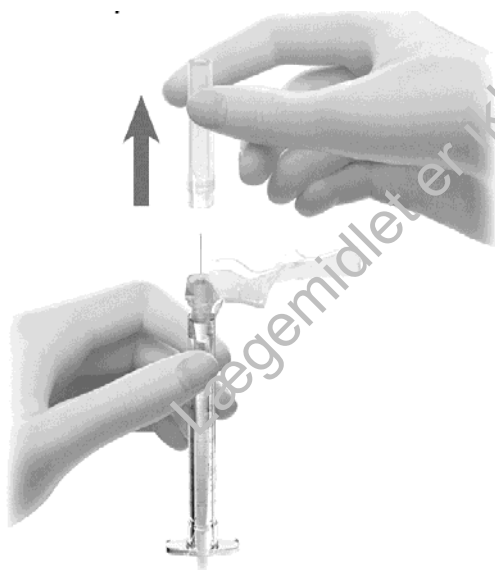
Advarsel: Du må ikke injicere i et område, der er ømt, rødt, hårdt, arret eller har blå mærker eller strækmærker.

5.2 Rens injektionsstedet med en spritserviet, og smid servietten ud.



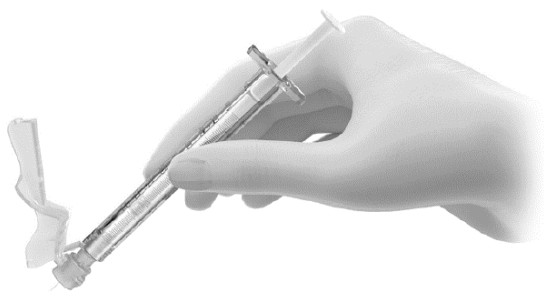
Advarsel: Du må ikke puste på eller røre ved injektionsstedet, når du har rensset det.

5.3. Fjern den gennemsigtige kanylehætte ved at trække den lige af, og smid den ud.



Advarsel: Du må ikke prøve at sætte kanylehætten tilbage på kanylen.

5.4 Hold sprøjten som en blyant med den lyserøde kanylebeskyttelse pegende opad.



Trin 6

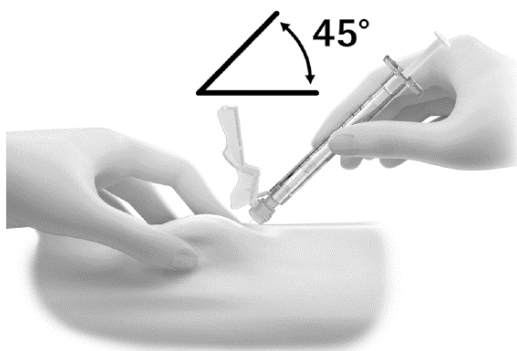
Giv injektionen

6.1 Klem forsigtigt den rensede hud sammen med den anden hånd.



Advarsel: Du må ikke røre dér, hvor du vil injicere.

6.2 Før kanylen ind i huden med en hurtig, kort bevægelse i en vinkel på 45°.



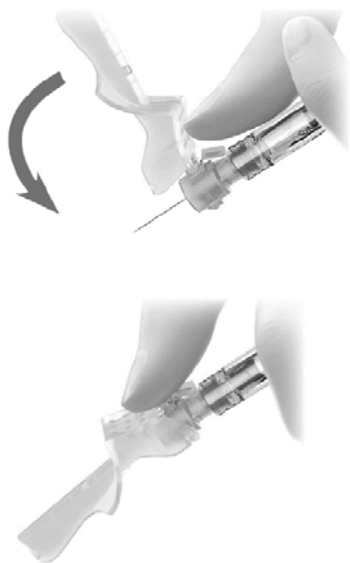
Bemærk: Med erfaringen finder du den vinkel (mellem 45° og 90°), der er mest komfortabel for dig og barnet.

6.3 Tryk forsigtigt det hvide stempel helt i bund, indtil sprøjten er tom.



6.4 Træk kanylen ud af huden – vær omhyggelig med at gøre det i samme vinkel, som da den blev stukket ind. Giv derefter slip på huden.

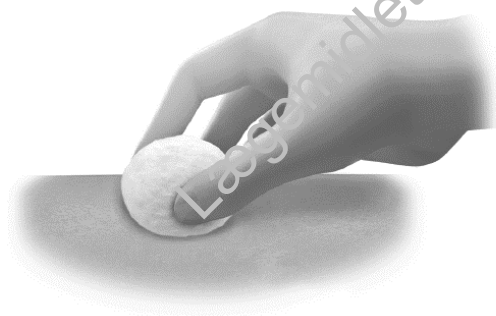
6.5 Anbring tommel- eller pegefingeren midt på den nubrede fingerflade, og skub kanylebeskyttelsen ned over kanylen, til du kan høre eller mærke, at den låser.



6.6 Kanylen er nu tildækket og sikret, og du kan kassere den i affaldsbeholderen til skarpe genstande.

Advarsel: Kontakt lægen, hvis du ikke har injiceret hele dosen.

6.7. Hvis der er blod eller væske ved injektionsstedet skal du forsigtigt duppe huden med et stykke vat eller gaze i 10 sekunder.



Advarsel: Du må ikke gnide på injektionsstedet.

Trin 7

**Registrer injektionen og
bortskaf alle dele**

7.1 Nu hvor du har indgivet injektionen, skal du registrere følgende:

- injektionssted
- dato
- eventuelle problemer
- batchnummeret på hætteglasset.



7.2 Kassér den brugte sprøjte med den sikrede kanyle og hætteglasset med fastgjort adapter i affaldsbeholderen til skarpe genstande.



Advarsel: Opbevar affaldsbeholderen til skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Advarsel: Du må ikke gemme eventuel ikke-anvendt medicin.

Advarsel: Du må ikke smide sprøjten eller hætteglasset i skraldespanden.

Hvis du ikke har en affaldsbeholder til skarpe genstande, kan du bruge en beholder:

- der er lavet af hård plast,
- der kan lukkes med et tætsluttende, punktur-resistent låg, så skarpe genstande ikke kan komme ud,
- der står opret og stabilt under brug,
- der ikke lækker, og
- som er mærket med en advarsel om farligt affald.

7.3 Når affaldsbeholderen til skarpe genstande er næsten fuld, skal du bortskaffe den i henhold til lokale retningslinjer, der beskriver den rigtige måde at bortskaffe en affaldsbeholder til skarpe genstande.

Advarsel: Affaldsbeholderen til skarpe genstande **må ikke** smides til genbrug.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret