

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

En fyldt 0,4 ml 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.
Klar og farveløs injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Libmyris i kombination med methotrexat er indiceret til:

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

Libmyris 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 arthritis

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Libmyris er i kombination med methotrexat er indiceret til behandling af aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis hos patienter fra 2 år, som har haft utilstrækkelig respons på en eller flere

DMARD'er. Libmyris kan gives som monoterapi i tilfælde af intolerans over for methotrexat, eller hvis fortsat behandling med methotrexat er uhensigtsmæssig (se pkt. 5.1 for effekt som monoterapi). Adalimumab er ikke undersøgt hos patienter under 2 år.

Entesopati-relateret arthritis

Libmyris er indiceret til behandling af aktiv entesopati-relateret arthritis hos patienter på 6 år og derover, som har haft utilstrækkelig respons på, eller som er intolerante over for, konventionel behandling (se pkt. 5.1).

Aksial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Libmyris er indiceret til behandling af voksne med alvorlig aktiv AS, som ikke har haft utilstrækkelig respons på konventionel behandling.

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

Libmyris 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 MR-scanning, som ikke har haft utilstrækkelig respons på eller er intolerante overfor non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Psoriasisarthritis

Libmyris er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisarthritis hos voksne patienter, hvor respons på forudgående behandling med DMARD 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

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Libmyris er indiceret til behandling af svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge fra 4 år, som har haft utilstrækkelig respons på eller som ikke er egnet til lokalbehandling og lysbehandling.

Hidrosadenitis suppurativa (HS)

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

Crohns sygdom

Libmyris 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 haft tilfredsstillende respons, eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Pædiatrisk Crohns sygdom

Libmyris er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv Crohns sygdom hos pædiatriske patienter (fra 6 år), som har haft utilstrækkelig 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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Uveitis

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der anvendes andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

Dosering

Reumatoid arthritis

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

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

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

Afbrydelse af behandlingen

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 en klinisk respons i samme størrelsesorden og med samme sikkerhedsprofil som før behandlingsafbrydelsen.

Ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS og psoriasisarthritis
Den anbefalede dosis af Libmyris til patienter med AS, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS og til patienter med psoriasisarthritis er 40 mg adalimumab givet som enkeltdosis subkutan injektion hver anden uge.

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

Psoriasis

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

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

Patienter med utilstrækkelig respons på Libmyris 40 mg hver anden uge efter 16 ugers behandling kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Fordelene og risiciene ved fortsat behandling med 40 mg ugentligt eller 80 mg hver anden uge bør nøje genovervejes hos en patient med utilstrækkelig respons efter dosisøgningen (se pkt. 5.1). Hvis der opnås tilstrækkelig respons med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, kan dosis efterfølgende reduceres til 40 mg hver anden uge.

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

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

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

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

Crohns sygdom

Det anbefalede Libmyris 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 en hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (givet som fire 40 mg injektioner på én dag eller som to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg i uge 2 (givet som to injektioner af 40 mg på én dag), anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

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

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Libmyris 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Libmyris 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 genovervejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Colitis ulcerosa

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

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

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

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 2-8 ugers behandling. Behandling med Libmyris hos patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode, bør ikke fortsættes.

Uveitis

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

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

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

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der anvendes andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

Juvenil idiopatisk arthritis

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis fra 2 år

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

Tabel 1. Libmyris-dosis til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Patientvægt	Dosisregime
10 kg til < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

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

Entesopati-relateret arthritis

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

Tabel 2. Libmyris-dosis til patienter med entesopati-relateret arthritis

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

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

Psoriasisarthritis og aksial spondyloarthritis inklusive ankyloserende spondylitis

Det er ikke relevant at bruge adalimumab til den pædiatriske population til indikationerne AS og psoriatisarthritis.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

Patientvægt	Dosisregime
15 kg til < 30 kg	-
≥ 30 kg	Indledende dosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg indgivet hver anden uge, der starter en uge efter den indledende dosis

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

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

Adalimumabs sikkerhed hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis er blevet vurderet til gennemsnitligt 13 måneder.

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

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

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumab-dosis hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

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

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

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2 <p>Hvis der er brug for en hurtigere behandlingsrespons, med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering, kan følgende dosis anvendes:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 <p>Hvis der er brug for en hurtigere behandlingsrespons, med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering, kan følgende dosis anvendes:</p>	40 mg hver anden uge

	• 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	
--	-----------------------------------	--

* Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg.

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 6. Adalimumab-dosis til pædiatriske patienter med uveitis

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

Når Libmyris-behandlingen påbegyndes, kan en induktionsdosis på 40 mg til patienter < 30 kg eller 80 mg til patienter ≥ 30 kg administreres én uge før start af vedligeholdelsesbehandling. Der

foreligger ingen kliniske data om brugen af en adalimumab-induktionsdosis til børn < 6 år (se pkt. 5.2).

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

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

Administration

Libmyris administreres som subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der anvendes andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).
- Moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

Behandling med Libmyris 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 Libmyris overvejes, inden behandlingen initieres (se "Andre opportunistiske infektioner").

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Libmyris, skal monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Libmyris 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 adalimumab til patienter med anamnese af tilbagevendende infektioner eller med øvrige underliggende sygdomstilstande, som kan prædisponere patienterne for infektioner, inklusive samtidig anvendelse af immunsuppressive lægemidler.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter eller 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 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 Libmyris påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte vurdering af patientens detaljerede 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 Libmyris-behandling 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 en passende profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandling med Libmyris startes.

Inden start af behandling med Libmyris 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 skal 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 Libmyris.

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 chok, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Libmyris skal omgående

afbrydes. Diagnosticering og empirisk antimykotisk behandling af disse patienter skal tages i samråd med en læge med ekspertise i behandling af patienter med invasive svampeinfektioner.

Hepatitis B-reakivering

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 Libmyris. 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 Libmyris, skal 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-reakivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, skal Libmyris 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 Libmyris overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering af Libmyris skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Libmyris og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner relateret til 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, skal behandling med Libmyris 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 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 Libmyris bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Libmyris, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført 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 Libmyris overvejes til sådanne patienter (se pkt. 4.8).

Alle patienter og specielt patienter, som tidligere har fået omfattende immunsuppressiv behandling, eller psoriasis-patienter, der tidligere har været behandlet med PUVA, skal undersøges for ikke-melanom hudkræft inden og under behandling med Libmyris. 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 skal rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Libmyris, udvikler tegn og symptomer på blod dyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Libmyris.

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

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

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

Autoimmune processer

Behandling med Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris (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 skal tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Libmyris, skal 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.

Hjælpestoffer

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Adalimumab er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid 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 adalimumabs virkning (se pkt. 5.1).

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

Kombination af adalimumab 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 skal overveje at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste Libmyris-behandling.

Graviditet

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

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

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

På grund af sin TNF 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. Indgift af levende vacciner (f.eks. BCG-vaccine) til spædbørn, der har været eksponeret for adalimumab *in utero*, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste injektion af adalimumab under graviditet.

Amning

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning 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 arthritis af kortere og længere sygdomsvarighed, juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær juvenil idiopatiske arthritis og entesopati-relateret arthritis) og patienter med aksial spondyloarthritis (AS og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS), psoriasisarthritis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, HS 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 7 nedenfor: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad. Den højeste frekvens, der er set i forbindelse med de forskellige indikationer, er anført. En stjerne (*) i systemorganklassekolonnen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

Tabel 7: Bivirkninger

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

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Sjælden	Leukæmi ¹⁾
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom ¹⁾ , merkelcelle karcinom (kutant neuroendokrint karcinom) ¹⁾ , Kaposis sarkom
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Overfølsomhed, 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, søvnløshed
Nervesystemet*	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjælden	Dissemineret sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øjne	Almindelig	Svækket syn, konjunktivitis, blepharitis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Døvhed, tinnitus
Hjerte*	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt ¹⁾ , arytmi, hjerteinsufficiens
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, blussen, hæmatom
	Ikke almindelig	Aorta-aneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebitis
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	Mavesmerter, kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflux sygdom, Sjögrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatitis, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Perforering af tarmen ¹⁾
Lever og galdeveje*	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatitis, reaktivering af hepatitis B ¹⁾ , autoimmun hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasis, hyperhidrose, alopecie ¹⁾ , Pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitis ¹⁾ , Lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer ¹⁾
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet) 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 dobbeltstregnet DNA-antistof), forhøjet blodlactatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse ²⁾
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive ikke-blindet forlængelsesstudie

1) inklusive spontane rapporter

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

Hidradenitis 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 på 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 ikke-blindede studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstrapulmonal tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, 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 lymfoproliferative sygdomme

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og entesopati-relateret arthritis). 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 et adalimumab-studie med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 93 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 65,3 patientår. I et adalimumab-studie 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 arthritis, AS, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisarthritis, psoriasis, HS, 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 vs. 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 ikke-blindede opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

Der er ved post-marketing erfaring fra januar 2003 til december 2010, hovedsageligt hos patienter med reumatoid arthritis 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 pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Patienter fik testet serumprøver for autoantistoffer på forskellige tidspunkter i reumatoid arthritis-studie I-V. I disse studier havde 11,9 % af de adalimumab-behandlede patienter og 8,1 % af de placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter med negative antinukleære antistofititære 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.

Lever- og galdevejshændelser

I de 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 ≥ 3 x 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 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 ≥ 3 x ULN hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrol-behandlede patienter. Størstedelen af ALAT-stigningerne forekom ved samtidig brug af methotrexat. Der forekom ingen ALAT-stigninger ≥ 3 x 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-forsøg med adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger. ALAT-forhøjelser ≥ 3 x ULN forekom 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 virkningen og sikkerheden af to vedligeholdelsesdosisregimer tilpasset legemsvægt efter induktionsbehandling tilpasset legemsvægt i op til 52 ugers behandling, forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) af patienterne, hvoraf 4 havde fået samtidig behandling med immunsuppressiva ved baseline.

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

I kliniske studier på tværs af alle indikationer var patienter med forhøjet ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelsen forbigående og forsvandt ved fortsat behandling. Der har imidlertid også været post-marketing-rapporter om leversvigt samt mindre 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske studier. 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, Tumor nekrose faktor alfa (TNF α -hæmmende midler, ATC-kode: L04AB04

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid arthritis

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

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

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var \geq 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 mg 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 arthritis, 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 ikke-blindet 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 arthritis. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eller guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

RA-studie V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis 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 arthritis i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et ikke-blindet forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

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

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet. Det primære endepunkt i RA-studie VI og VII var smerte ved injektionsstedet umiddelbart efter injektion målt på en 0-10 cm VAS.

ACR-respons

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

Tabel 8: ACR-responser i placebokontrollerede forsøg (procentdel af patienter)

Respons	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/M TX ^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	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 måneder	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 måneder	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	9,5 %	41,5 %

ACR 70						
6 måneder	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 måneder	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	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 indgivet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

**p < 0,01, adalimumab vs. 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 bibeholdt de fleste af de patienter, som var ACR-responderer, 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 virkningen blev opretholdt i 104 uger (se tabel 9).

Tabel 9: ACR-responser i RA-forsøg 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-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U-test.

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

^c p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U-test

I det ikke-blindede 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 (CRP) < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ($p < 0,001$) og adalimumab-monoterapi ($p < 0,001$) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid arthritis. Responsen 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 10).

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

Tabel 10: Gennemsnitlige radiografiske ændringer over 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
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
JSN ^d -score	1,0	0,1	0,9 (0,3 - 1,4)	0,002

^a methotrexat

^b 95% konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab.

^c Baseret på ranganalyse

^d Ledspalteforsnævring

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

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

	MTX n = 38 (95% konfidens- interval)	Adalimumab n=274 (95 % konfidensi- nterval)	Adalimumab/MTX n=268 (95 % konfidensint erval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
Samlet Sharp-score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosionsscore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
-----------	---------------	---------------	-------------	---------	--------	-------

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

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

^c p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U-test

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra baseline i modificeret Total Sharp Score $\leq 0,5$) 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 funktional vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT), blev set i alle tre studier (RA-studie I, III, IV).

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

Smertes ved injektionsstedet

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

Aksial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebokontrollerede studier med 393 patienter med aktiv AS (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 blinde periode blev efterfulgt af en ikke-blindet 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 ikke-blindet adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondenter i de dobbeltblindede statistiske analyser.

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

Tabel 12: Effekteresponser i placebokontrolleret AS-studie – Studie I
Reduktion af tegn og symptomer

Respons	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS^a 20		
Uge 2	16 %	42 %***
Uge 12	21 %	58 %***
Uge 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Uge 2	3 %	16 %***
Uge 12	10 %	38 %***
Uge 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Uge 2	0 %	7 %**
Uge 12	5 %	23 %***
Uge 24	8 %	24 %***
BASDAI^b 50		
Uge 2	4 %	20 %***
Uge 12	16 %	45 %***
Uge 24	15 %	42 %***

***, ** Statistisk signifikant ved $p < 0,001$, $< 0,01$ for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo ved uge 2, 12 og 24

^a Assessment in AS

^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 AS.

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 ikke-blindet 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 13).

Tabel 13: Respons på effektmål i placebokontrolleret studie nr-axSpA I

Dobbelt-blindet 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 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR-scanning af sakroiliakaleddene ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR-scanning af rygsojlen ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Assessment of SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankyloserende spondylitis sygdomsaktivitetsscore

^d gennemsnitlig ændring fra baseline

^e n = 91 placebo og n = 87 adalimumab

^f høj følsomhed C-reaktivt protein (mg/l)

^g n = 73 placebo og n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

***, **, * Statistisk signifikant ved 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 MR-scanning af både sakroiliakaleddene og rygsojlen, 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 NSAID'er, eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAID'er deltog i den åbne periode af studie nr-axSpA II, hvor de fik adalimumab 40 mg hver anden uge i 28 uger.

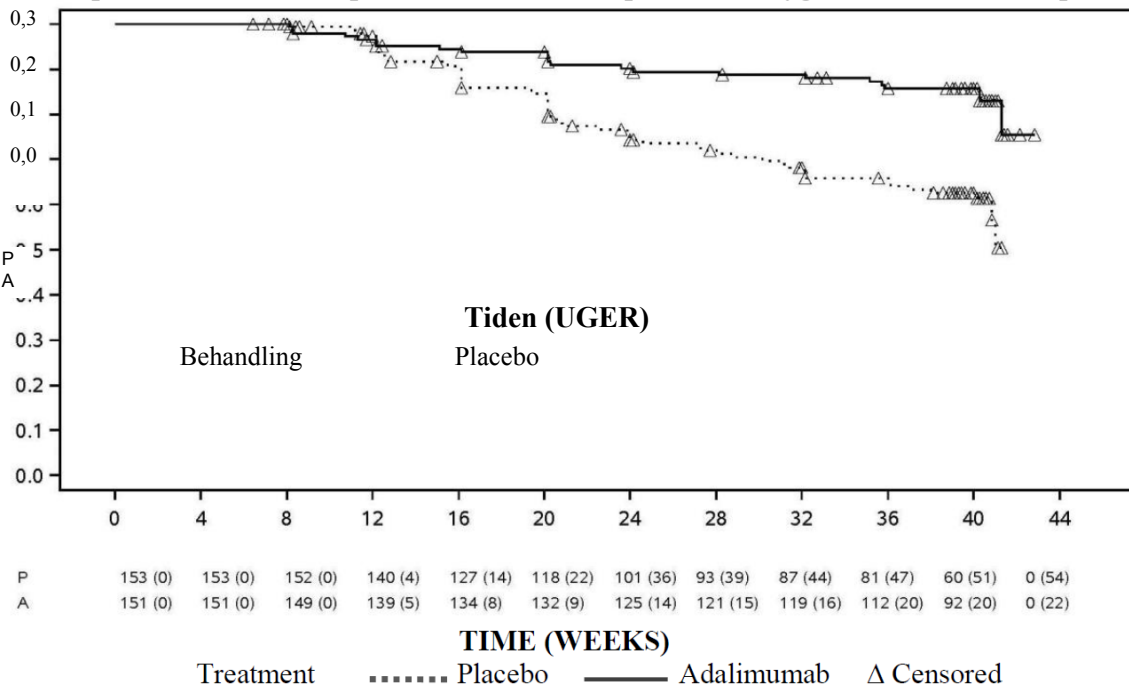
Disse patienter havde også objektive tegn på inflammation i sakroiliakaleddene eller rygsøjlen ved MR-scanning eller forhøjet hs-CRP. Patienter, som opnåede vedvarende remission i mindst 12 uger (N = 305) (ASDAS < 1,3 ved uge 16, 20, 24, og 28) i den åbne periode, blev herefter randomiseret til at modtage 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 modtage rescue-behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge i mindst 12 uger.

SANDSYNLIGHEDEN FOR OPBLUSSEN

PROBABILITY OF

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 eller flere rum. En større del af patienterne på adalimumab havde ingen opblussen af sygdommen i den dobbeltblinde periode ved sammenligning med dem på placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$)

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 14).

Tabel 14: Respons på effektmål i placebokontrolleret studie nr-axSpA II

Dobbelt-blindet 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 ikke-blindet periode baseline, når patienterne har aktiv sygdom.

^c Ankyloserende spondylitis sygdomsaktivitetsscore

^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.

Psoriasis-arthritis

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt hos patienter med moderat til alvorlig aktiv psoriasisarthritis i to placebokontrollerede studier, PsA-I og PsA-II. I PsA-studie I blev 313 voksne patienter, som havde et utilstrækkeligt respons på nonsteroid anti-inflammatorisk behandling, behandlet i 24 uger. Ca. 50 % af disse patienter fik methorexat. I PsA-studie II blev 100 patienter, som havde utilstrækkeligt respons på DMARD-terapi, behandlet i 12 uger. Efter afslutningen af begge studier blev 383 patienter inkluderet i et ikke-blindet forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge.

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

Tabel 15: ACR-respons i placebokontrollerede psoriasisarthritis-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 samtidig methotrexat-behandling. ACR-respons blev opretholdt i det ikke-blindede forlængelsesstudie i op til 136 uger.

De radiografiske forandringer blev evalueret i psoriasisarthritis-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 ikke-blindet 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 $\pm 0,0 1,9$ 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.

Psoriasis

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis ($\geq 10\%$ BSA-involvering og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater til systemisk behandling eller lysterapi i randomiserede, dobbelt-blindede studier. 73 % af patienterne tilmeldt Psoriasis studie I og II havde modtaget tidligere 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 ikke-blindet 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-Physician's Global Assessment (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 vs. 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 vs. 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 ikke-blindet forlængelsesstudie, hvor adalimumab blev givet i mindst 108 uger yderligere.

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

Tabel 16: Ps-studie I (REVEAL) Virkningsresultater 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 vs. placebo		

Tabel 17: Ps-studie II (CHAMPION) – Virkningsresultater 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}
<p>^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo ^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat ^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo ^d p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat</p>			

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 tilstrækkelig respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det ikke-blindede forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

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

I alt 347 stabile respondenter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et ikke-blindet forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasis symptomer tilbage over tid med en gennemsnitstid til tilbagefald (fald til PGA “moderat” eller derunder) på omkring 5 måneder. Ingen af disse patienter oplevede rebound-effekt i den behandlingsfri periode. I alt 76,5 % (218/285) af de patienter, som fik genbehandling, havde et PGA-respons på ”clear” eller “minimal” efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var 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 ikke-blindet 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 vs. placebo hos 72 patienter med moderat til svær kronisk plaque-psoriasis og psoriasis på hænder og/eller fødder. Patienterne fik en initialdosis 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 % vs. 4,3 % [p = 0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed vs. placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af ikke-blindet adalimumab-behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede the Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), the Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) og the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabel 18).

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

Tabel 18: Ps studie IV – Virkningsresultater ved 16, 26 and 52 uger

Endepunkt	Uge 16		Uge 26		Uge 52
	Placebokontrolleret	Adalimumab	Placebokontrolleret	Adalimumab	Ikke-blindet
	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-grader forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procent ændring i Total Fingernail NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

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

Hidradenitis suppurativa

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

I HS-I-studie (PIONEER I) blev 307 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret på ny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt adalimumab 40 mg hver uge i periode B.

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

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

Klinisk respons

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

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

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

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentligt	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentligt
Hidradenitis Suppurativa Clinical Respons (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30 % reduktion af hudsmerte ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)**

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

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

Sammenlignet med placebo blev der ved uge 12 påvist større forbedringer i forhold til baseline i hudspecifik sundhedsrelateret livskvalitet målt ved ”Dermatology Life Quality Index” (DLQI; HS-studie I og II), globale patienttilfredshed med lægemiddelbehandlingen målt ved ”Treatment Satisfaction Questionnaire – medicin” (TSQM; HS-studie I og II) og fysisk helbred målt ved ”physical component summary score” af SF-36 (HS-studie I).

Hos patienter med mindst delvis respons på adalimumab 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (Se tabel 20).

Tabel 20: Andel af patienter^a, der opnår HiSCR^b i uge 24 og 36 efter behandlingsgentildeling fra ugentlig adalimumab i uge 12

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

^a Patienter med mindst delvis respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.
^b Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen

forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondenter.

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

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

Crohns sygdom

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, 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-respondenter 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 ikke-blindet 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. Nedtrapping af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Der sås sammenlignelige 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 forholdsvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

Tabel 22: Vedligeholdelse af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg hver anden uge	Adalimumab 40 mg 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 respondenter (se pkt. 4.2).

117/276 patienter fra CD-studie I og 272/777 patienter fra CD-studie II og III blev fulgt gennem mindst 3 års ikke-blindet adalimumab-behandling. Henholdsvis 88 og 189 patienter havde fortsat 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 opnået statistisk signifikant forbedring i det sygdomsspecifikke spørgeskema om inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ) i uge 4 hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og det blev også set i uge 26 og 56 i CD-studie III blandt adalimumab-behandlingsgrupperne sammenlignet med placebogruppen.

Colitis ulcerosa

Sikkerhed og virkning 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-naive patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2, eller 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge adalimumab-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score ≤ 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.

Patienter, der blev induceret med 160/80 mg adalimumab vs. placebo opnåede klinisk remission i uge 8 i signifikant større procentdele i studie UC I (henholdsvis 18 % vs. 9 %, p = 0,031), og studie

UC-II (henholdsvis 17 % vs. 9 %, $p = 0,019$). I studie UC-II var 21/41 (51 %) af de adalimumab-behandlede patienter, der var i remission i uge 8, også i remission i uge 52.

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

Tabel 23: Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II (procentdel af patienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg Hver anden uge
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 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
Uge 8 og 52		
Vedligeholdt respons	12 %	24 %**
Vedligeholdt remission	4 %	8 %*
Vedligeholdt slimhindeheling	11 %	19 %*

Klinisk remission er Mayo-score ≤ 2 uden subscore > 1 ;

Klinisk respons er fald fra baseline i Mayo score på ≥ 3 point og ≥ 30 % samt et fald i rektal blødningssubscore [RBS] på ≥ 1 eller en absolut RBS på 0 eller 1;

* $p < 0,05$ for adalimumab vs. placebo ved parvis sammenligning af andelen

** $p < 0,001$ for adalimumab vs. placebo ved parvis sammenligning af andelen

^a Af dem som fik kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som havde et respons ved uge 8, var 47 % i respons, 29 % var i remission, 41 % havde slimhindeheling, og 20 % var i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ved uge 52.

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

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et ikke-blindet 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 de 52 uger af studie UC-I og UC-II blev der observeret lavere forekomster af hospitalsindlæggelser af alle årsager og UC-relaterede hospitalsindlæggelser for den adalimumab-behandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen. Antallet af hospitalsindlæggelser af alle årsager i adalimumab-behandlingsgruppen var 0,18 pr. patientår vs. 0,26 pr. patientår i placebogruppen, og de tilsvarende tal for UC-relaterede indlæggelser var 0,12 pr. patientår vs. 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 virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediaer, 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 korrigerede synsstyrke (BCVA).

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

Klinisk respons

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

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

Analyse Behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Mediantid til behandlingssvigt (måneder)	HR ^a	CI 95 % til 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

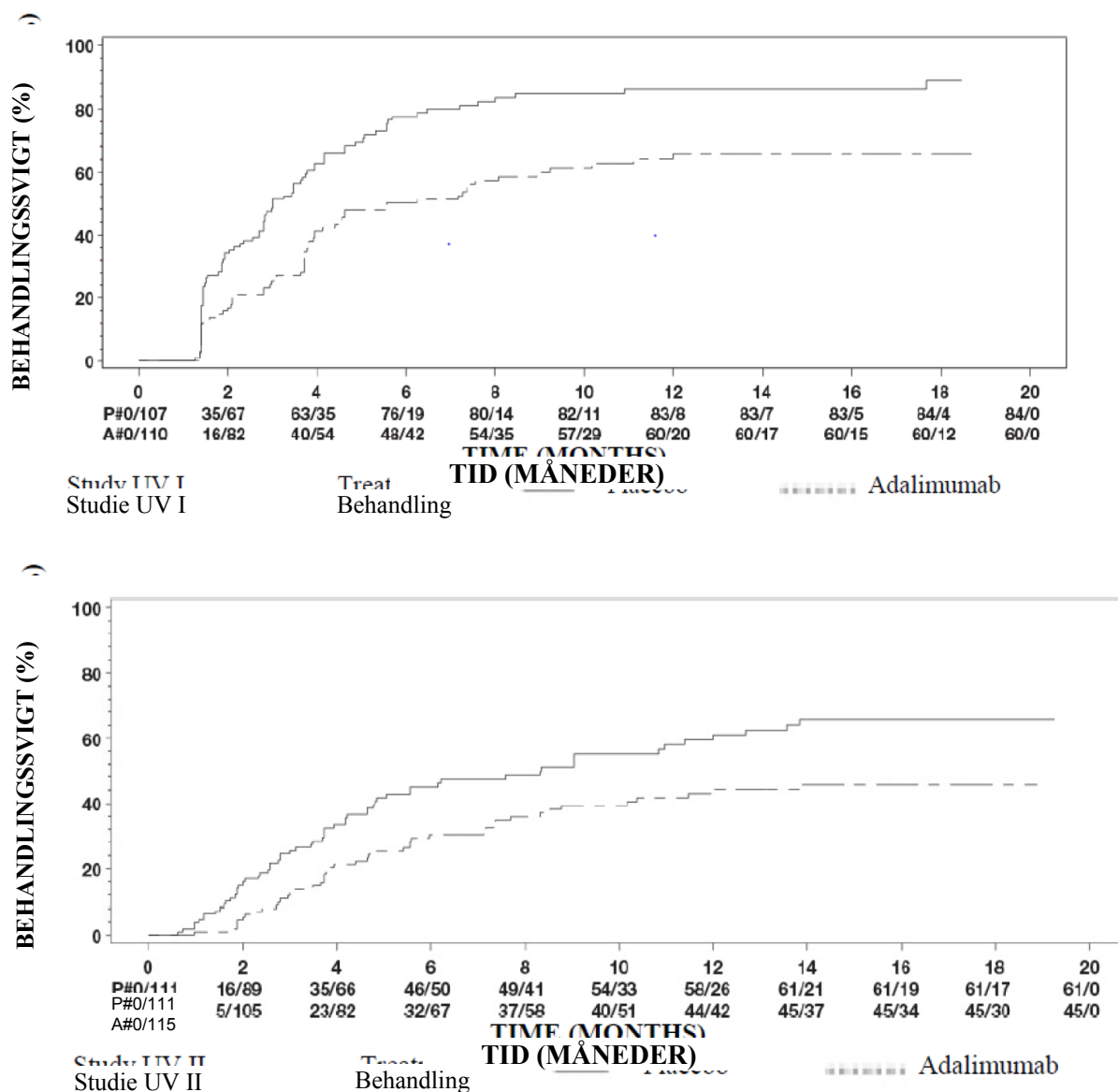
Bemærk: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (studie UV I) eller i eller efter uge 2 (studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censureret på tidspunktet for frafald.

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

^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)



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

Af de 424 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studierne UV I og UV II, blev 60 patienter anset for ikke egnede (f.eks. på grund af afvigelse eller på grund af komplikationer sekundært til diabetisk retinopati på grund af kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære virkningsanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 egnede patienter (74 %) 78 uger med ikke-blindet adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3 %) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg pr. dag og 178 (66,2 %) var både steroidfri og inaktive. BCVA blev enten forbedret eller vedligeholdt (< 5 forringelse i forhold til bogstaver) i 88,6 % af øjnene i uge 78. Data udover uge 78 var generelt konsistente med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Blandt de patienter, der afbrød studiet, blev samlet set 18 % afbrudt på grund af bivirkninger og 8 % på grund af 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 Der kan udvikles anti-adalimumab antistoffer under behandling med adalimumab. Dannelse af adalimumab-antistoffer er forbundet med øget clearance og reduceret virkning af adalimumab. Der er ikke nogen tydelig sammenhæng mellem tilstedeværelse af antistoffer og forekomsten af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk arthritis (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis (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 arthritis, 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, parallelgruppe studie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkørfase (OL LI) 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 studiebehandlingen. Patienterne forblev på stabile doser af NSAID'er og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg/dag maksimum). I OL LI-fasen fik alle patienter 24 mg/m² op til et maksimum 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 OL LI-fase er vist i tabel 25.

Tabel 25: Fordelingen af patienter i henhold til alder og modtaget adalimumab-dosis i den åbne OL LI fase

Aldersgruppe	Antal patienter ved baseline n (%)	Minimums-, median- og maksimums-dosis
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 (DB) 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 26: Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet

Stratum	MTX	Uden MTX
Fase		
OL-LI uge 16		
Ped ACR 30	94,1 % (80/85)	74,4 % (64/86)

respons (n/N)	Virkningsresultater			
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-responser opretholdt i op til seks år i den åbne forlængelsesfase hos dem, der fik adalimumab gennem hele studiet. I alt blev 19 forsøgspersoner, heraf 11 fra baseline-aldersgruppen 4 til 12 år og 8 fra baseline-aldersgruppen 13 til 17 år, behandlet i 6 år eller mere.

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

pJIA II

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et ikke-blindet, 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 NSAID'er.

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 den ikke-blindede fase 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 ikke-blindet 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.

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 virkning (f.eks. PASI 75) end dem, der var randomiseret til 0,4 mg/kg hver anden uge eller MTX.

Tabel 27: Virkningsresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

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

^a MTX = methotrexat
^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX
^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg vs. MTX

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

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

Hidrosadenitis suppurativa hos unge

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

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

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i tabel 28.

Tabel 28: Vedligeholdelsesregime

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

Virkningsresultater

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

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra baseline) er vist i tabel 29. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 30.

Tabel 29: Forsøg med pædiatrisk CD, PCDAI klinisk remission og respons

	Standarddosis 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 vs. lav-dosis.

Tabel 30: Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler

	Standarddosis 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 vs. 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.

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

I forsøgets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at modtage dobbeltblindet behandling med adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uge 2, eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af forsøgsdesignet modtog de resterende 16 patienter, som deltog i induktionsperioden, ikke-blindet behandling med adalimumab ved induktionsdosen på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uge 0 og uge 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, som udviste klinisk respons i forhold til partiel Mayo Score (PMS; defineret som et fald i PMS ≥ 2 point og ≥ 30 % fra baseline), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at modtage placebo, men blev ikke inkluderet i den bekræftende virkningsanalyse.

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

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

Virkningsresultater

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

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

Tabel 31: Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

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

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved

uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og

uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

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

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

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

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

Tabel 32: Virkningsresultater ved 52 uger

	Adalimumab^a Maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	Adalimumab^b Maksimalt 40 mg hver uge N = 31
Klinisk remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos patienter med PMS-respons ved uge 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slimhindeheling hos patienter med PMS-respons ved uge 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos patienter med PMS-remission ved uge 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission ved uge 8 PMS-responderter ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge ^c Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved baseline Bemærk: Patienter med manglende værdier i uge 52, eller som blev randomiseret til at modtage reinduktions- eller vedligeholdelsesbehandling blev betragtet som non-responderter for uge 52 endepunkter		

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

Tabel 33: Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

	Uge 8	
	Adalimumab ^a maksimum 160 mg ved Uge 0/placebo i uge 1 N = 30	Adalimumab ^{b,c} Maksimalt 160 mg ved Uge 0 og uge 1 N = 47
Klinisk remission ifølge PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uge 52	
	Adalimumab ^d maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	Adalimumab ^e Maksimalt 40 hver uge N = 31
Klinisk remission ifølge PUCAI hos uge 8 PMS-responderter	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI hos uge 8 PMS-responderter	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^c Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge Bemærkning 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6 Bemærkning 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne Bemærk 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non-responderter for uge 52-endepunkter		

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

Livskvalitet

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

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

Pædiatrisk uveitis

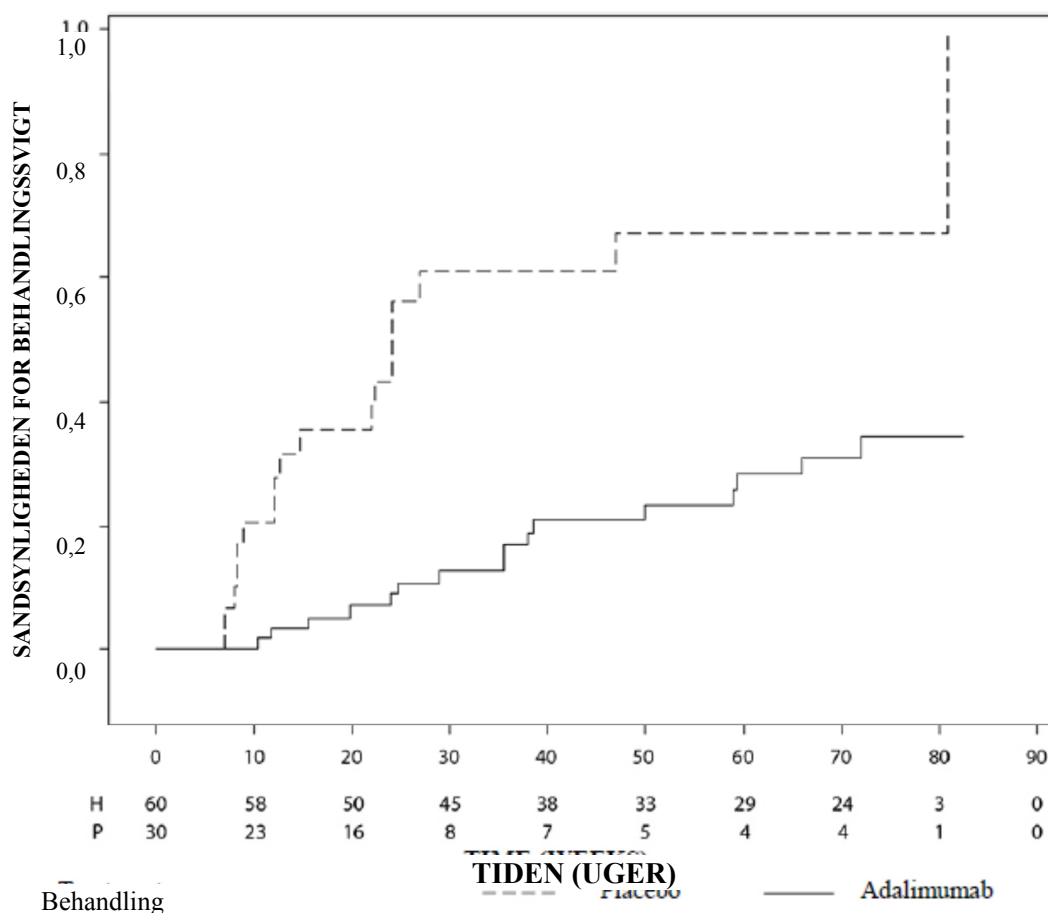
Adalimumabs sikkerhed og virkning undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektiøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo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

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

Klinisk respons

Adalimumab forsinkede betydeligt tiden til behandlingssvigt, sammenlignet med placebo (se figur 3, $p < 0,0001$ fra log rank test). Mediantiden til behandlingssvigt var 24,1 uger for forsøgspersoner behandlet med placebo, hvorimod mediantiden til behandlingssvigt ikke var estimerbar for forsøgspersoner behandlet med adalimumab, fordi mindre end halvdelen af disse forsøgspersoner 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



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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og 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 udført med referenceproduktet efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid arthritis-patienter målt i serum var 31 – 96 %.

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid arthritis (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 maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis (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 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 ± 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 arthritis i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved steady state (målt i uge 24) 8,8 ± 6,6 µg/ml uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

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

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige dalkoncentration ved steady state 5 g/ml ved monoterapibehandling 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 ± 5,8 µg/ml (± SD) (79 % CV).

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

Adalimumab-eksponering hos pædiatriske HS-patienter blev estimeret ved anvendelse af populationsfarmakokinetisk modellering og simulering, baseret på farmakokinetik på tværs af indikationerne hos andre pædiatriske patienter (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk arthritis, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret arthritis). Den anbefalede doseringsplan for unge HS er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få

den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos patienter med Crohns sygdom blev der med en induktionsdosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab i uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 g/ml i induktionsperioden. Ved en induktionsdosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev opnået dal-serum-koncentrationer af adalimumab på ca. 12 g/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 g/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 ikke-blindet 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 $15,7 \pm 6,6$ g/ml for patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ 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 $9,5 \pm 5,6$ g/ml for standard-dosis-gruppen og $3,5 \pm 2,2$ 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 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.

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

Hos voksne patienter med uveitis resulterede en startdosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab hver anden uge fra uge 1 i en gennemsnitskoncentration på ca. 8-10 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 arthritis, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret arthritis). Der foreligger ingen kliniske eksponeringsdata for brugen af en induktionsdosis hos børn < 6 år. De forventede 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 og UC).

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

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

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

Elimination

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

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

Et embryoføtal udviklingstoksicitet-/perinatalet 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 gnavner-TNF og til udviklingen af neutraliserende antistoffer hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumklorid
Saccharose
Polysorbat 80
Vand til injektioner
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

3 år.

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

En enkelt adalimumab fyldt injektionssprøjte eller pen kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 30 dage. Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen skal kasseres, hvis den ikke bruges inden for perioden på 30 dage.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,4 ml injektionsvæske, opløsning i en fyldt type I glassprøjte med en fast 29-gauge kanyle, forlængede fingerflanger og kanyleskjold og en stempelprop (bromobutylgummi).

Pakningsstørrelser: 1, 2 eller 6 fyldte injektionssprøjte(r) pakket i en PVC/PE blisterpakning med 1, 2 eller 6 alkoholserviet(ter).

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

0,4 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt kanylebaseret injektionssystem (autoinjektor), der indeholder en fyldt glassprøjte med en fast 29-gauge kanyle og en stempelprop (bromobutylgummi). Pennen er til engangsbrug, håndholdt, med en mekanisk injektionsanordning.

Pakningsstørrelser: 1, 2 eller 6 fyldte penne pakket i en PVC/PE blisterpakning med 1, 2 eller 6 alkoholserviet(ter).

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmyris 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholder 80 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.

Klar og farveløs injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Libmyris i kombination med methotrexat er indiceret til:

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

Libmyris 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.

Psoriasis

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

Hidrosadenitis suppurativa (HS)

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

Crohns sygdom

Libmyris 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

Libmyris 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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Uveitis

Libmyris 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

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

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

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

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der anvendes andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

Dosering

Reumatoid arthritis

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

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

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

Psoriasis

Den anbefalede Libmyris-dosis til voksne patienter er en startdosis på 80 mg subkutan, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Til vedligeholdelsesbehandling er Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og/eller fyldt pen tilgængelig.

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

Patienter med utilstrækkeligt respons på Libmyris 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. Fordelene og risiciene ved fortsat behandling med 40 mg ugentligt eller 80 mg hver anden uge bør nøje genovervejes hos en patient med utilstrækkelig respons efter dosisøgningen (se pkt. 5.1). Hvis der opnås tilstrækkelig respons med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, kan dosis efterfølgende reduceres til 40 mg hver anden uge.

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Crohns sygdom

Det anbefalede Libmyris induktions-dosis-regime til voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (givet som to injektioner af 80 mg på én dag eller som en injektion af 80 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg i uge 2, anvendes med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger er højere under induktionen.

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

Nogle patienter, som oplever, at deres respons på Libmyris 40 mg hver anden uge bliver dårligere, kan have fordel af at øge dosis til 40 mg Libmyris 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 genovervejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

Colitis ulcerosa

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

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

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

Uveitis

Den anbefalede Libmyris-dosis til voksne patienter med uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Til vedligeholdelsesbehandling er Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og/eller fyldt pen tilgængelig. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med adalimumab alene. Behandling med Libmyris 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 Libmyris-behandling.

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

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

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der anvendes andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumab-dosis hos disse patienter er fastlagt ud fra farmakokinetiske modeller og simulering (se pkt. 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

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

Tabel 1: Adalimumab-dosis til pædiatriske patienter med Crohns sygdom

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis startende ved uge 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2* <p>Hvis der er brug for en hurtigere behandlingsrespons, med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering, kan følgende dosis anvendes:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	-

≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 <p>Hvis der er brug for en hurtigere behandlingsrespons, med erkendelse af, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering, kan følgende dosis anvendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2 	40 mg hver anden uge
---------	---	----------------------

* Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg.

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

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

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

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

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed, anvendes.

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Tabel 2. Adalimumab-dosis til pædiatriske patienter med colitis ulcerosa

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

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

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 3: Adalimumab-dosis til pædiatriske patienter med uveitis

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

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

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

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

Administration

Libmyris administreres som subkutan injektion. Fuld instruktion vedrørende brug findes i indlægssedlen.

Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på mindre end 40 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der anvendes andre adalimumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner, såsom sepsis og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).
- Moderat til svær hjerteinsufficiens (NYHA, klasse III/IV) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

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

Patienter, der udvikler en ny infektion under behandling med Libmyris, skal monitoreres nøje og gennemgå en fuldstændig diagnostisk evaluering. Administration af Libmyris 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 adalimumab 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 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 Libmyris påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte vurdering af patientens detaljerede 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 Libmyris-behandling 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 Libmyris startes.

Inden start af behandling med Libmyris 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 skal 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 Libmyris.

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 chok, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Libmyris skal omgående afbrydes. Diagnosticering og empirisk antimykotisk behandling af disse patienter skal 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 Libmyris. 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 Libmyris, skal 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, skal Libmyris 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 Libmyris overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering af Libmyris skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Libmyris og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediær uveitis.

Allergiske reaktioner

Alvorlige allergiske reaktioner relateret til 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, skal behandling med Libmyris 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 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 Libmyris bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris. 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 skal rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med Libmyris, 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 Libmyris.

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

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

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

Autoimmune processer

Behandling med Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris (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 skal tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Libmyris, skal 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

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

Pædiatrisk population

Se "Vaccinationer" ovenfor.

Hjælpemidler

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Adalimumab er blevet undersøgt hos patienter med reumatoid 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 adalimumabs virkning (se pkt. 5.1).

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

Kombination af adalimumab 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 skal overveje at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste Libmyris-behandling.

Graviditet

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

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

eller maligniteter. Fortolkningen af data kan være påvirket af studiets metodologiske begrænsninger, inklusive lille prøvegruppe og ikke-randomiseret design.

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

På grund af sin TNF 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. Indgift af levende vacciner (f.eks. BCG-vaccine) til spædbørn, der har været eksponeret for adalimumab *in utero*, anbefales ikke i 5 måneder efter moderens sidste injektion af adalimumab under graviditet.

Amning

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning 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 arthritis af kortere og længere sygdomsvarighed, juvenil idiopatisk arthritis (polyartikulær juvenil idiopatiske arthritis og entesopati-relateret arthritis) og patienter med aksial spondyloarthritis (AS og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisarthritis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, HS 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-reakivering og forskellige maligniteter (inklusive leukæmi, lymfomer og hepatosplenisk T-celle-lymfom).

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

Pædiatrisk population

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

Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaring fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring og er inddelt efter organklassesystem og hyppighed i tabel 4 nedenfor: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad. Den højeste frekvens, der er set i forbindelse med de forskellige indikationer, er anført. En stjerne (*) i systemorganklassekolonnen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

Tabel 4: Bivirkninger

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

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
og polypper)*	Ikke almindelig	Lymfomer**, solide organ-tumorer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi ¹⁾
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom ¹⁾ , merkelcelle karcinom (kutant neuroendokrint karcinom) ¹⁾ , kaposis sarkom
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Overfølsomhed, 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, søvnløshed
Nervesystemet*	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sjælden	dissemineret sklerose demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øjne	Almindelig	Svækket syn, konjunktivitis, blepharitis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Døvhed, tinnitus.
Hjerte*	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt ¹⁾ , arytm, hjerteinsufficiens
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, blussen, hæmatom
	Ikke almindelig	Aorta-aneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebitis
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	Mavesmerter, kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflux sygdom, Sjögrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatitis, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	perforering af tarmen ¹⁾
Lever og galdeveje*	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, hepatisk steatose, forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatitis, reaktivering af hepatitis B ¹⁾ , autoimmun hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, tendens til blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onychoclasia, hyperhidrose, alopecie ¹⁾ , pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitis ¹⁾ , lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer ¹⁾
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nedsat nyrefunktion, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erekttil dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet *	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, pyreksi 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
	Ikke kendt	Vægtforøgelse ²⁾
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive ikke-blindet forlængelsesstudie

¹⁾ inklusive spontane rapporter

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

Hidradenitis 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 på 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 ekstrapulmonal 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 lymfoproliferative 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 arthritis (polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis og entesopati-relateret arthritis). 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 et adalimumab-studie med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 93 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 65,3 patientår. I et adalimumab-studie 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 arthritis, AS, aksial spondyloarthritis uden radiografiske

tegn på AS, psoriasisarthritis, psoriasis, HS, 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 ikke-blindede opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

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

Lever- og galdevejshændelser

I de 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 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-forsøg med adalimumab hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa med en kontrolperiode på 4 til 52 uger. ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ forekom 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 virkningen og sikkerheden af to vedligeholdelsesdosisregimer tilpasset legemsvægt (efter induktionsbehandling tilpasset legemsvægt) i op til 52 ugers behandling, forekom ALAT-stigninger

$\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) af patienterne, hvoraf 4 havde fået samtidig behandling med immunsuppressiva ved baseline.

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

I kliniske studier på tværs af alle indikationer var patienter med forhøjet ALAT asymptomatiske, og i de fleste tilfælde var forhøjelsen forbigående og forsvandt ved fortsat behandling. Der har imidlertid også været post-marketing-rapporter om leversvigt samt mindre 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske studier. 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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

Efter behandling med adalimumab blev også observeret et hurtigt fald i CRP-niveau hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og HS. 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 arthritis

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

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

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år eller derover, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel. Doser på 20 mg 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 eller derover, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, 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 ikke-blindet 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 eller derover år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eller guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

RA-studie V vurderede 799 methotrexat-naive voksne patienter med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis 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 adalimumab hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledskader ved reumatoid arthritis i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et ikke-blindet forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

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

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet. Det primære endepunkt i RA-studie VI og VII var smerte ved injektionsstedet umiddelbart efter injektion målt på en 0-10 cm VAS.

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 5.

Tabel 5: ACR-responser i placebokontrollerede forsøg (procentdel af patienter)

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

^c MTX = methotrexat

** p < 0,01, adalimumab vs. 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 funktionsevneindekssværdier (HAQ) og CRP (mg/dl)-værdier) efter 24 eller 26 uger sammenlignet med placebo. I RA-studie III holdt disse forbedringer sig i 52 uger.

I det åbne forlængelsesstudie RA III bibeholdt de fleste af de patienter, som var ACR-responderer, 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 virkningen blev opretholdt i 104 uger (se tabel 6).

Tabel 6: ACR-responser i RA-forsøg 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-værdien for den parvise sammenligning af methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U-test.

^b p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U-test

^c p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og methotrexat monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U-test

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

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid arthritis i gennemsnitligt 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionscore 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 7).

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

Tabel 7: 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
Erosionscore	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
JSN ^d -score	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

^a methotrexat

^b 95 % konfidensintervaller for forskellen i ændring af score mellem methotrexat og adalimumab

^c Baseret på ranganalyse

^d Ledspalteforsnævring

I RA-studie V blev strukturel ledskeade vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (se tabel 8).

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

	MTX n = 38 (95 % konfidensinterval)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidensinterval)	Adalimumab/MTX n = 38 (95 % konfidensinterval)	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
Erosionscore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

^c p-værdien for den parvise sammenligning af adalimumab monoterapi og methotrexat- monoterapi ved anvendelse af Mann-Whitney U-test

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

Livskvalitet og fysisk funktion

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

I RA-studie III opretholdt de fleste af de patienter, der opnåede forbedringer i fysisk funktion og fortsatte behandlingen, forbedring gennem 520 uger (120 måneder) med ikke-blindet 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. Virkningen blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie, blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

Smertes ved injektionsstedet

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

Psoriasis

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos voksne patienter med kronisk plaque-psoriasis (≥ 10 % BSA-involvering og Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10), som var kandidater til systemisk behandling eller lysbehandling i randomiserede, dobbeltblindede studier. 73 % af patienter tilmeldt Psoriasis-studie I og II havde modtaget tidligere 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 en PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75 % i forhold til baseline), over i periode B og fik ikke-blindet 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 vs. 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 og 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 ikke blindet 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 9 og 10).

Tabel 9: Ps-studie I (REVEAL) Virkningsresultater 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 patienter, som opnåede PASI75-respons beregnet med justering for center variation		
^b p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 108 n (%)
\geq 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 vs. placebo			
^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat			
^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo			
^d p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat			

I Psoriasis-studie I oplevede 28 % af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, “tab af tilstrækkelig 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 tilstrækkelig

respons efter genrandomisering til placebo, og som derefter fortsatte i det ikke-blindede forlængelsesstudie, genvandt PASI 75-respons efter henholdsvis 12 og 24 ugers behandling.

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

I alt 347 stabile respondenter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et ikke-blindet forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasis symptomer tilbage over tid med en gennemsnitstid til tilbagefald (fald til PGA "moderat" eller derunder) på omkring 5 måneder. Ingen af disse patienter oplevede rebound-effekt i den behandlingsfri periode. I alt 76,5 % (218/285) af de patienter, som fik genbehandling, havde et PGA-respons på "clear" eller "minimal" efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var 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 ikke-blindet 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 vs. 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 % vs. 4,3 % [P=0,014]).

Psoriasis-studie IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed vs. placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge (med start en uge efter den første dosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af ikke-blindet 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 11). 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 11: Ps studie IV – Virkningsresultater ved 16, 26 and 52 uger

Endepunkt	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		Uge 52 Ikke-blindet
	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	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

Total Fingernail NAPI (%)					
^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier og et ikke-blindet forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær HS, som var intolerante, havde en kontraindikation eller en utilstrækkelig respons på mindst 3 måneders forsøg med systemisk antibiotikabehandling. Patienterne i HS-I- og HS-II-studierne havde sygdommen i Hurley-stadie II eller III med mindst 3 abscesser eller inflammatoriske noduli.

I HS-I-studie (PIONEER I) blev 307 patienter med 2 behandlingsperioder evalueret. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab med en startdosis på 160 mg i uge 0, 80 mg i uge 2 og 40 mg hver uge fra uge 4 til uge 11. Samtidig brug af antibiotika var ikke tilladt under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret påny i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt adalimumab 40 mg hver uge i periode B.

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

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

Klinisk respons

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

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

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

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

* p < 0,05, *** p < 0,001, adalimumab vs. placebo

^a Blandt alle randomiserede patienter.

^b Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved baseline, baseret på en numerisk vurderingsskala 0-10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slem, som du kan forestille dig.

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

Sammenlignet med placebo blev der ved uge 12 påvist større forbedringer i forhold til baseline i hud-specifik sundhedsrelateret livskvalitet målt ved "Dermatology Life Quality Index" (DLQI; HS-studie I og II), globale patienttilfredshed med lægemiddelbehandlingen målt ved "Treatment Satisfaction Questionnaire – medicin" (TSQM; HS-studie I og II) og fysisk helbred målt ved "physical component summary score" af SF-36 (HS-studie I).

Hos patienter med mindst delvis respons på adalimumab 40 mg ugentlig ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller hvor behandlingen blev afbrudt (se tabel 13).

Tabel 13: Andel af patienter^a, der opnår HiSCR^b i uge 24 og 36 efter behandlingsgentildeling fra ugentlig adalimumab i uge 12

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

^a Patienter med mindst delvis respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.

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

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

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

Crohns sygdom

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, 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-respondenter 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 ikke-blindet 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40 mg hver anden uge, 40 mg hver uge eller placebo gennem hele studieforløbet på 56 uger. Patienter med klinisk respons (nedgang i CDAI \geq 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabel 15: Vedligeholdelse af klinisk remission og respons (procentdel af patienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg hver anden uge	Adalimumab 40 mg 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 \geq 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 \geq 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 respondenter (se pkt. 4.2).

117/276 patienter fra CD-studie I og 272/777 patienter fra CD-studie II og III blev fulgt gennem mindst 3 års ikke-blindet adalimumab-behandling. Henholdsvis 88 og 189 patienter havde fortsat klinisk remission. Klinisk respons (CR-100) blev fastholdt hos henholdsvis 102 og 233 patienter.

Livskvalitet

I CD-forsøg I og CD-forsøg II opnåedes statistisk signifikant forbedring i det sygdomsspecifikke spørgeskema om inflammatorisk tarmsygdom (IBDQ), samlet score blev opnået i uge 4 hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og adalimumab 160/80 mg sammenlignet med placebo og blev også set i uge 26 og 56 i CD-forsøg III blandt adalimumab-behandlingsgrupperne sammenlignet med placebogruppen.

Colitis ulcerosa

Sikkerhed og virkning 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-naive patienter randomiseret til at få enten placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg i uge 2, eller 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Efter uge 2 fik patienterne i begge adalimumab-arme 40 mg hver anden uge. Klinisk remission (defineret som Mayo-score < 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 studiepopulation er vist i tabel 16.

Tabel 16: Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II (procentdel af patienter)

	Placebo	Adalimumab 40 mg hver anden uge
Uge 52	N = 246	N = 248
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remission	9 %	17 %*
Slimhindeheling	15 %	25 %*
Steroid-fri remission i > 90 dage ^a	6 %	13 %*
	(N = 140)	(N = 150)
Uge 8 og 52		
Vedligeholdt respons	12 %	24 %**
Vedligeholdt remission	4 %	8 %*
Vedligeholdt slimhindeheling	11 %	19 %*

Klinisk remission er Mayo-score < 2 uden subscore > 1;

Klinisk respons er fald fra baseline i Mayo score på > 3 point og > 30 % samt et fald i rektal blødningssubscore [RBS] på ≥ 1 eller en absolut RBS på 0 eller 1;

* $p < 0,05$ for adalimumab vs. placebo ved parvis sammenligning af andelene

** $p < 0,001$ for adalimumab vs. placebo ved parvis sammenligning af andelene

^a Af dem som fik kortikosteroider ved baseline

Blandt de patienter, som havde et respons ved uge 8, var 47 % i respons, 29 % var i remission, 41 % havde slimhindeheling, og 20 % var i steroid-fri remission i ≥ 90 dage ved uge 52.

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

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et ikke-blindet 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 de 52 uger af studie UC-I og UC-II blev der observeret lavere forekomster af hospitalsindlæggelser af alle årsager og UC-relaterede hospitalsindlæggelser for den adalimumab-behandlede gruppe sammenlignet med placebogruppen. Antallet af hospitalsindlæggelser af alle årsager i adalimumab-behandlingsgruppen var 0,18 pr. patientår vs. 0,26 pr. patientår i placebogruppen og de tilsvarende tal for UC-relaterede indlæggelser var 0,12 pr. patientår vs. 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 virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektiøs intermediær, posterior og pan-uveitis. Patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet. Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var tilladt.

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

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

Klinisk respons

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

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

Analyse Behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Mediantid 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

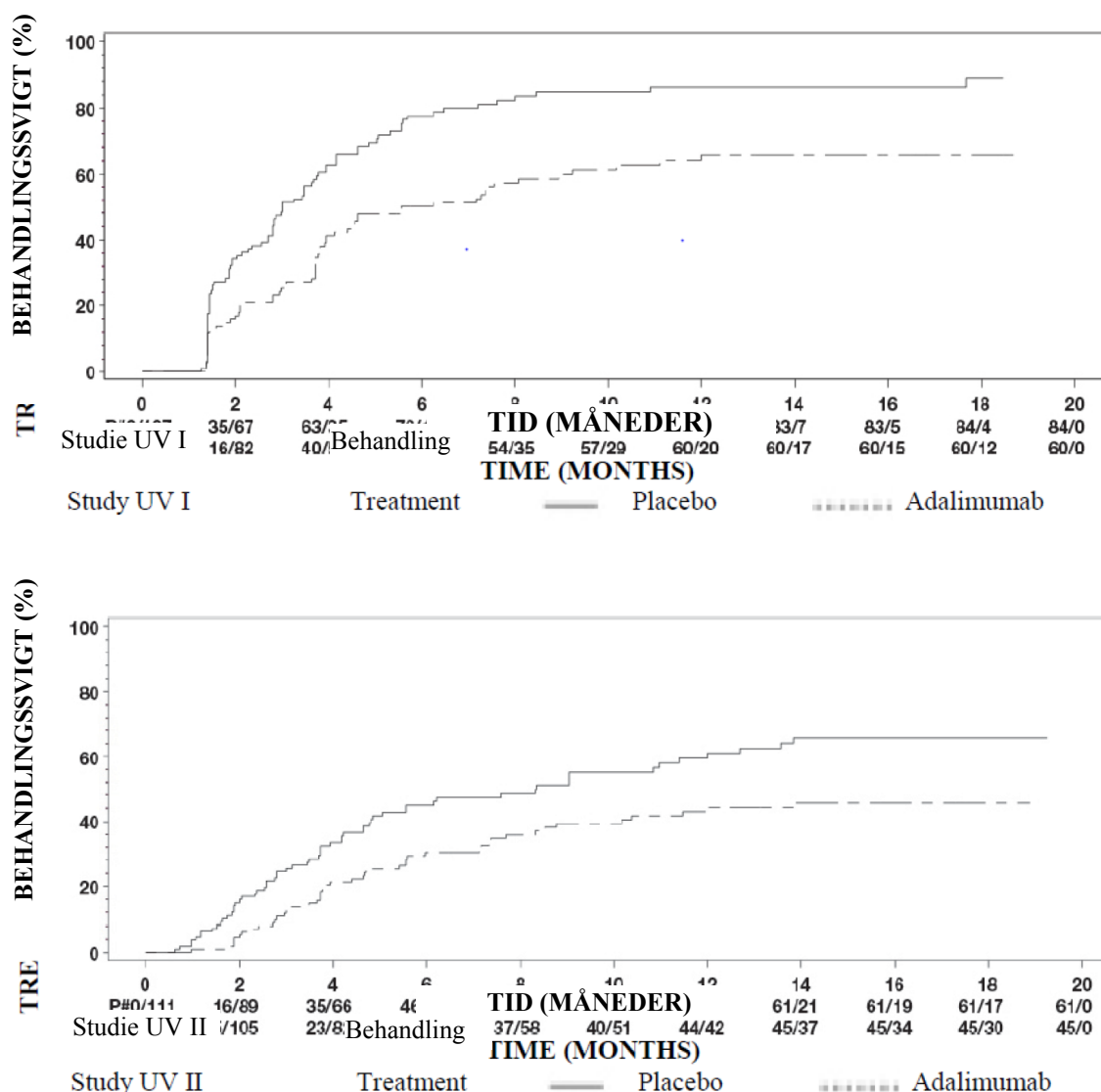
Bemærk: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (studie UV I) eller i eller efter uge 2 (studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censureret på tidspunktet for frafald.

^a HR af adalimumab vs. placebo ved proportional fare-regression med behandling som faktor.

^b 2-sidet p-værdi fra log rank test.

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

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



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

Af de 424 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studierne UV I og UV II, blev 60 patienter anset for ikke egnede (f.eks. på grund af afvigelser eller på grund af komplikationer sekundært til diabetisk retinopati på grund af kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære virkningsanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 egnede patienter (74 %) 78 uger med ikke-blindet adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3 %) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg pr. dag og 178 (66,2 %) var både steroidfri og inaktive. BCVA blev enten forbedret eller vedligeholdet (< 5 forringelse i forhold til bogstaver) i 88,6 % af øjnene i uge 78. Data udover uge 78 var generelt konsistente med disse resultater, men antallet af inkluderede forsøgspersoner faldt efter dette tidspunkt. Blandt de patienter, der afbrød studiet, blev samlet set 18 % afbrudt på grund af bivirkninger og 8 % på grund af utilstrækkelig respons på adalimumab behandling.

Livskvalitet

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

Immunogenicitet

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

Pædiatrisk population

Hidrosadenitis suppurativa hos unge

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

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

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i tabel 18.

Tabel 18: Vedligeholdelsesregime

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

Virkningsresultater

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

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra baseline) er vist i tabel 19. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 20.

Tabel 19: Pædiatrisk CD-forsøg - PCDAI klinisk remission og respons

	Standarddosis 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 vs. lav dosis.

Tabel 20: Pædiatrisk CD-studie - seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler

	Standarddosis 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 vs. lav-dosis
² Immunsuppressiv behandling 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.

Et hundrede patienter (n = 100) fra det pædiatriske Crohn-studie fortsatte i langtidsbehandling i et ikke-blindet forlængelsesstudie. Efter 5 års adalimumab-behandling var 74,0 % (37/50) af

de 50 patienter, som stadig var i studiet, fortsat i klinisk remission, og 92,0 % (46/50) af patienterne havde fortsat klinisk respons i henhold til PCDAI.

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

I forsøgets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at modtage dobbeltblindet behandling med adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uge 2, eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af forsøgsdesignet modtog de resterende 16 patienter, som deltog i induktionsperioden, ikke-blindet behandling med adalimumab ved induktionsdosen på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) i uge 0 og uge 1, og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) i uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, som udviste klinisk respons i forhold til partiel Mayo Score (PMS; defineret som et fald i PMS ≥ 2 point og ≥ 30 % fra baseline), randomiseret ligeligt til at modtage dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab ved en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge (lav) eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Forud for en ændring af forsøgsdesignet blev yderligere 12 patienter, som udviste klinisk respons i forhold til PMS, randomiseret til at modtage placebo, men blev ikke inkluderet i den bekræftende effektanalyse.

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

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

Virkningsresultater

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

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

Tabel 21: Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

	Adalimumab^a Maksimum 160 mg i uge 0 / Placebo i uge 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

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

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og

uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

^c Eksklusive en ikke-blindet induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2

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

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

Ved uge 52 blev klinisk remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8, klinisk respons ifølge FMS (defineret som et fald i Mayo-score ≥ 3 points og ≥ 30 % fra baseline) hos patienter med respons ved uge 8, slimhindeheling (defineret som Mayo-endoskopi-subscore ≤ 1) hos patienter med respons ved uge 8, klinisk remission ifølge FMS hos patienter med remission ved uge 8 og andelen af patienter med kortikosteroidfri remission ifølge FMS hos patienter med respons ved uge 8 vurderet hos patienter, der fik adalimumab i den dobbeltblindede dosis på maksimalt 40 mg hver anden uge (0,6 mg/kg) og vedligeholdelsesdosen på maksimalt 40 mg hver uge (0,6 mg/kg) (tabel 22).

Tabel 22: Virkningsresultater ved 52 uger

	Adalimumab^a Maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	Adalimumab^b Maksimalt 40 mg hver uge N = 31
Klinisk remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos patienter med PMS-respons ved uge 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slimhindeheling hos patienter med PMS-respons ved uge 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos patienter med PMS-remission ved uge 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission ved uge 8 PMS-responderter ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge ^c Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved baseline Bemærk: Patienter med manglende værdier i uge 52, eller som blev randomiseret til at modtage reinduktions- eller vedligeholdelsesbehandling blev betragtet som non-responderter for uge 52 endepunkter		

Yderligere eksplorative virkningsendepunkter omfattede klinisk respons ifølge Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (defineret som et fald i PUCAI ≥ 20 points fra baseline) og klinisk remission ifølge PUCAI (defineret som PUCAI < 10) ved uge 8 og uge 52 (tabel 23).

Tabel 23: Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

	Uge 8	
	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg hver uge Uge 0/placebo i uge 1 N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimalt 160 mg hver uge Uge 0 og uge 1 N = 47
Klinisk remission ifølge PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Uge 52	

	Adalimumab^d Maksimalt 40 mg hver anden uge N = 31	Adalimumab^c Maksimalt 40 mg hver uge N = 31
Klinisk remission ifølge PUCAI hos uge 8 PMS-respondenter	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinisk respons ifølge PUCAI hos uge 8 PMS-respondenter	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
<p>^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2</p> <p>^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2</p> <p>^c Eksklusive en ikke-blindet induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2</p> <p>^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge</p> <p>^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge</p> <p>Bemærkning 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6</p> <p>Bemærkning 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunkterne</p> <p>Bemærkning 3: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non-respondenter for uge 52-endepunkter</p>		

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

Livskvalitet

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

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

Pædiatrisk uveitis

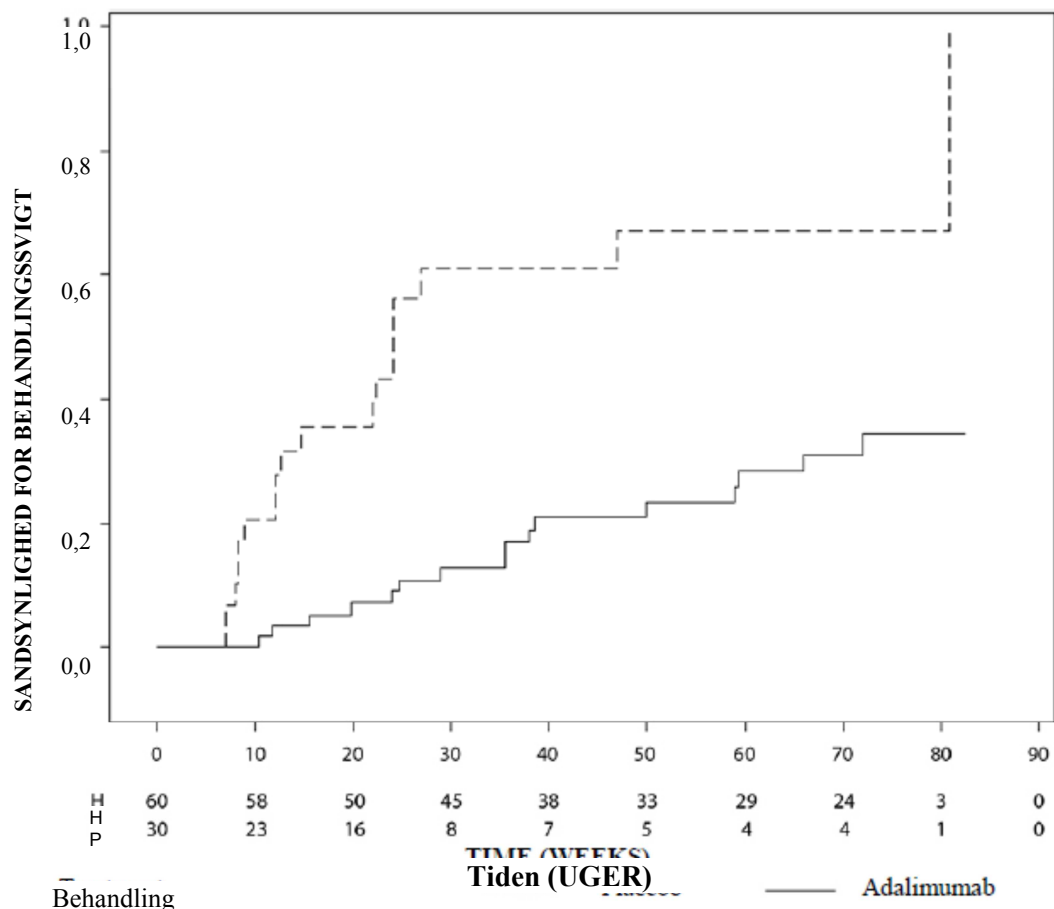
Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo 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 samtidige lægemidler og afbrydelse af behandling i en udvidet tidsperiode.

Klinisk respons

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

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



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

5.2 Farmakokinetiske forhold

Absorption og fordeling

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 udført med referenceproduktet efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter enkeltvise intravenøse doser på mellem 0,25 og 10 mg/kg var koncentrationerne dosisrelaterede. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) var clearance 11-15 ml/time, fordelingsvolumen (V_{ss}) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid arthritis-patienter målt i serum var 31 – 96 %.

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

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

Hos voksne patienter med HS blev der med en dosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg ved uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 7 til 8 µg/ml ved uge 2 og

uge 4. Den gennemsnitlige dal-koncentration ved steady state var ca. 8 til 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg hver uge fra uge 12 frem til og med uge 36.

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

Hos patienter med Crohns sygdom blev der med en induktionsdosis på 80 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 40 mg adalimumab i uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 g/ml i induktionsperioden. Ved en induktionsdosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 12 g/ml i induktionsperioden. Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 g/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 ikke-blindet adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standarddosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer (\pm SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var $15,7 \pm 6,6$ µg/ml for patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og $10,6 \pm 6,1$ µg/ml for patienter < 40 kg (80/40 mg).

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

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en startdosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 dal-serumkoncentrationer af adalimumab på omkring 12 µg/ml i induktionsperioden. Der blev observeret gennemsnitlige steady state dal-koncentrationer på omkring 8 µg/ml hos colitis ulcerosa patienter, som fik en vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

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

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

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

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

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

Der er fundet en 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).

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. Serumniveaueet i frit adalimumab (dvs. ikke bundet til anti-adalimumab-antistoffer, AAA) blev målt til at være lavere hos patienter med målbare anti-adalimumab-antistoffer.

Nedsat lever- og nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumklorid
Saccharose
Polysorbat 80
Vand til injektioner
Saltsyre (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

En enkelt adalimumab fyldt injektionssprøjte kan opbevares ved temperaturer på op til maksimalt 25 °C i en periode på op til 30 dage. Den fyldte injektionssprøjte skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for perioden på 30 dage.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,8 ml injektionsvæske, opløsning i en fyldt type I glassprøjte med en fast 29-gauge kanyle, forlængede fingerflanger og kanyleskjold og en stempelprop (bromobutylgummi).

Pakningsstørrelser: 1 fyldt injektionssprøjte pakket i en PVC/PE blisterpakning med 1 alkoholserviet.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1590/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

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

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Patientkortet (voksne og børn) indeholder følgende hovedelementer

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTONÆSKE TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte
1 alkoholserviet
2 fyldte injektionssprøjter
2 alkoholservietter
6 fyldte injektionssprøjter
6 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**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 oplysninger om alternativ opbevaring.
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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER/-NUMRE)

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Libmyris 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

BLISTERTEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

40 mg/0,4 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Libmyris 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTONÆSKE TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen
1 alkoholserviet
2 fyldte penne
2 alkoholservietter
6 fyldte penne
6 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**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 oplysninger om alternativ opbevaring.
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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER/-NUMRE)

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Libmyris 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERTEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

40 mg/0,4 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PEN ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Libmyris 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,4 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmyris 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER)

En fyldt 0,8 ml injektionssprøjte indeholder 80 mg adalimumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumklorid, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

1 alkoholserviet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**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 oplysninger om alternativ opbevaring.
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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER/(-NUMRE)

EU/1/21/1590/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Libmyris 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER

BLISTERTEKST

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Libmyris 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

STADA Arzneimittel AG

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Vedrørende opbevaring, se indlægssedlen.

80 mg/0,8 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SPRØJTEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Libmyris 80 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

80 mg/0,8 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før du begynder at tage Libmyris og under din behandling med Libmyris. Opbevar **patientkortet** på dig **under din behandling og i 4 måneder efter din sidste injektion med Libmyris**.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give den til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Libmyris indeholder det aktive stof adalimumab.

Libmyris bruges til behandling af:

- Reumatoid arthritis
- Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis
- Entesopati-relateret arthritis
- Ankyloserende spondylitis
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis
- Psoriasisarthritis
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

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

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF α reducerer Libmyris den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

Reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis er en betændelsessygdom i leddene.

Libmyris bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid arthritis hos voksne. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

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

Libmyris kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit.

Din læge vil beslutte, om Libmyris skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Libmyris bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis hos patienter fra 2 år. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Din læge vil beslutte, om Libmyris skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

Entesopati-relateret arthritis

Entesopati-relateret arthritis er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor senerne hæfter på knoglen.

Libmyris bruges til at behandle entesopati-relateret arthritis hos patienter fra 6 år. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

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

Libmyris bruges til at behandle alvorlig ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Psoriasis-arthritis

Psoriasisarthritis er en inflammatorisk sygdom i leddene, som sædvanligvis er forbundet med psoriasis.

Libmyris bruges til at behandle psoriasis-arthritis hos voksne. Libmyris kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af sygdommen og kan hjælpe dem til at bevæge sig mere frit. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Plaque-psoriasis

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

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne og
- alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, ofte smertefuld inflammatorisk hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og bylder (abscesser), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brystet, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 til 17 år.

Libmyris kan nedsætte antallet af knuder og bylder, som skyldes sygdommen og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Crohns sygdom

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

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn og unge fra 6 til 17 år.

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Libmyris bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.

- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, hvor inflammationen påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af ukklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Libmyris virker ved at reducere denne inflammation.

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

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

Brug ikke Libmyris

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- Hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis du har moderat eller svært hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (Se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Libmyris.

Allergiske reaktioner

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

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Libmyris. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Libmyris. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (sepsis)
 I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Libmyris.
- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Libmyris. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Libmyris. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Libmyris.
 - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Libmyris påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og relevante screeningstest (f.eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået behandling for at forebygge tuberkulose.
 - Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, skal lægen straks informeres.

Hepatitis B

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV eller, hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV.
 - Lægen bør teste dig for HBV. Hos bærere af HBV, kan adalimumab forårsage, at virus bliver aktiv igen.
 - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

Kirurgi og tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, skal du informere din læge om, at du tager Libmyris. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen med Libmyris.

Demyeliserende sygdom

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

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Libmyris-behandling.
 - Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Libmyris.
 - Hvis du har fået Libmyris, 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 Libmyris-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Libmyris under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Libmyris, skal din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f.eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Libmyris.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

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

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF-hæmmere.
 - Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
 - Når du tager Libmyris, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager adalimumab.
 - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende hudlæsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, skal du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

Autoimmune sygdomme

- I sjældne tilfælde kan behandling med Libmyris 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 Libmyris startes.

Brug af anden medicin sammen med Libmyris

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, må du ikke tage Libmyris sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Libmyris kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Du skal overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Libmyris.
- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke, om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Libmyris bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Libmyris kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Libmyris, 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 Libmyris under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

Trafik-og arbejdssikkerhed

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

Libmyris indeholder natrium

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

3. Sådan skal du bruge Libmyris

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

Den anbefalede Libmyris-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Libmyris i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	40 mg hver anden uge	Ved reumatoid arthritis, fortsættes methotrexat under brug af Libmyris. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Libmyris anvendes alene. Hvis du har reumatoid arthritis og ikke får methotrexat i kombination med din Libmyris-behandling, kan lægen vælge at ordinere Libmyris 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 2 år der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Ikke relevant

Entesopati-relateret arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Ikke relevant

Plaque-psoriasis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Hvis du har utilstrækkelig respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Ikke relevant

Hidrosadenitis suppurativa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (to 40 mg injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere	Startdosis er 80 mg (to injektioner med 40 mg på samme dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har utilstrækkelig respons på Libmyris 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

	<p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (to 40 mg injektioner på én dag).</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>	
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	<p>Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere.</p> <p>Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.*</p>	Din læge kan øge dosishyppighed til 20 mg hver uge.*

* Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg.

Colitis ulcerosa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	<p>Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg	<p>Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.</p>	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis adalimumab, også efter du er fyldt 18 år.
Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere	<p>Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere.</p> <p>Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.</p>	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis adalimumab, også efter du er fyldt 18 år.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Libmyris. Libmyris kan også gives alene.
Børn og unge fra 2 år der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Libmyris anbefales anvendt sammen med methotrexat.

Indgivelsesmetode og indgivelsesvej

Libmyris indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner i, hvordan Libmyris injiceres, findes i afsnit 7, "Brugsanvisning".

Hvis du har taget for meget Libmyris

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Libmyris hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage Libmyris

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, skal du injicere den næste dosis af Libmyris, 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 Libmyris

Beslutningen om at stoppe med at tage Libmyris skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Libmyris.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Libmyris injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse, eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer

- tegn på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste

- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

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

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

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

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- ørebetændelser
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inklusive depression)
- angst
- søvnbesvær
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed
- migræne
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- blussen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrene)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrereflukssygdom

- Sjøgrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmaer
- blod i urinen
- problemer med nyrerne
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- nedsat helingsevne

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

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterieinfektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre, betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation)
- blodprop i lungerne (lungeemboli)
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion)
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen
- synkebesvær
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtlever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser

- impotens
- inflammationer

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med chok
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen (hul i tarmen)
- hepatitis
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

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

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

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

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

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

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

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

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

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte 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 adalimumab efter den udløbsdato, der står på etiketten/æskan efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

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

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Libmyris fyldt injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en periode på højst 30 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved stuetemperatur, **skal injektionssprøjten bruges indenfor 30 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskab.

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

Du må ikke anvende dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar eller indeholder flager eller partikler.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Libmyris indeholder

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med automatisk beskyttelseshætte leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab i 0,4 ml injektionsvæske.

Libmyris fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.

Hver pakke indeholder 1, 2 eller 6 fyldt(e) injektionssprøjte(r) pakket i en blisterpakning med 1, 2 eller 6 alkoholserviet(ter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Libmyris kan også leveres i en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstiller

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Denne indlægsseddel blev senest revideret

Andre informationskilder

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

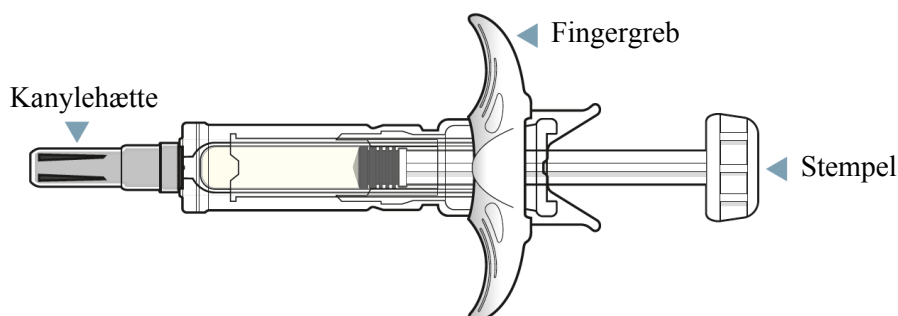
7. Brugsanvisning

BRUGSANVISNING

Libmyris (adalimumab) fyldt injektionssprøjte 40 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse

Læs denne brugsanvisning grundigt, før du bruger Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

Libmyris fyldt injektionssprøjte



Vigtige oplysninger, som du skal vide, før du injicerer Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug

Vigtig information:

- Kun til subkutan injektion
- Brug **ikke** sprøjten, og ring til din læge eller apotekspersonalet, hvis:
 - Væsken er uklær, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
 - Udløbsdatoen er overskredet
 - Væsken har været frosset (selvom den er optøet) eller ligget i direkte sollys
 - Den fyldte injektionssprøjte har været tabt eller knust
- Lad kanylehætten blive siddende på indtil lige inden injektion. Libmyris skal opbevares utilgængeligt for børn.
- Se afsnit 5 i indlægssedlen for oplysninger om, hvordan Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug opbevares.

Før injektion:

Din læge vil vise dig, hvordan du skal bruge Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, før du bruger den første gang.

Nuværende brugere af adalimumab-sprøjte:

Selv hvis du tidligere har brugt andre adalimumab-sprøjter på markedet, bedes du læse instruktionerne fuldstændigt, så du forstår, hvordan du skal bruge denne anordning korrekt, før du forsøger at injicere.

Spørgsmål om brug af Libmyris fyldt injektionssprøjte?

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål.

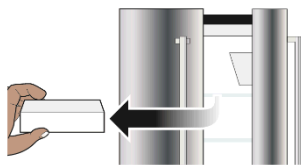
Forberedelse af injektion af Libmyris fyldt injektionssprøjte

TRIN 1: Tag sprøjten ud af køleskabet og opvarm den til 20 °C til 25 °C i 15-30 minutter

1.1 Tag Libmyris ud af køleskabet (se figur A).

1.2 Lad Libmyris stå ved 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter inden injektion (se figur B).

- **Undlad** at fjerne den grå kanylehætte, mens Libmyris får lov at nå 20 °C til 25 °C
- Opvarm **ikke** Libmyris på nogen anden måde. Du må f.eks. **ikke** opvarme den i en mikroovn eller i varmt vand
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken har været frossen, selv hvis den er optøet.



Figur A



Figur B

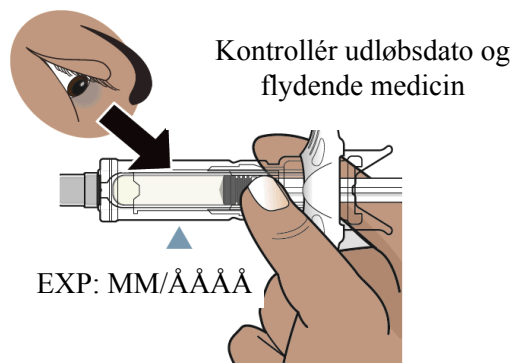
TRIN 2: Kontrollér udløbsdato og flydende medicin

2.1 Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (se figur C).

- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

2.2 Kontrollér den flydende medicin i sprøjten for at sikre, at det er klart og farveløst (Figur C).

- **Brug ikke** sprøjten, og ring til din læge eller apoteket, hvis: væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler.



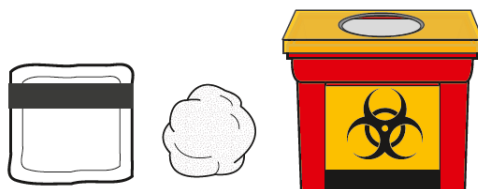
Figur C

TRIN 3: Saml de forsyninger, du skal bruge og vask dine hænder

3.1 Læg følgende ting på en ren, flad overflade (Se figur D):

- 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug og alkoholserviet.
- 1 vatkugle eller gaze (medfølger ikke).
- Punkturfast beholder til skarpe genstande (medfølger ikke). Se trin 9.

Alkoholserviet



Figur D

3.2 Vask og tør dine hænder (se Figur E).



Figur E

Injektion af Libmyris fyldt injektionsprøjte

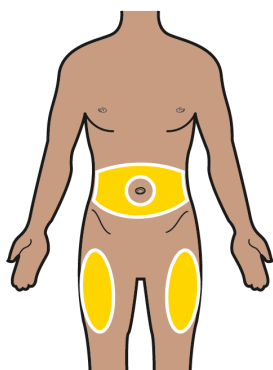
TRIN 4: Vælg og rengør injektionssted

4.1 Vælg et injektionssted (se figur F):

- På forsiden af låret eller
- Maveregionen – mindst 5 cm fra navlen.
- Forskellig fra dit sidste injektionssted (mindst 3 cm fra dit sidste injektionssted).

4.2 Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet (se figur G).

- Injicer ikke gennem tøj.
- Injicer ikke i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret, har mærker eller områder med psoriasis



Figur F



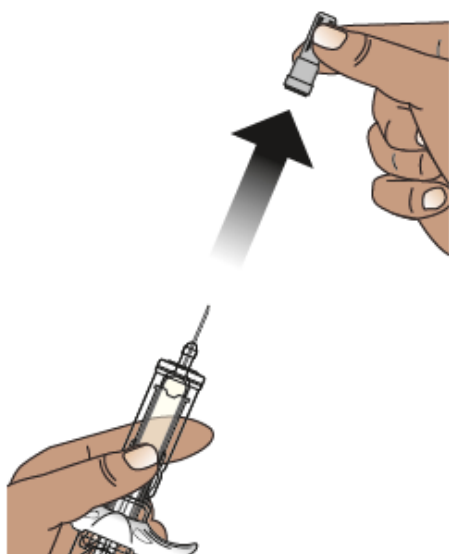
Figur G

TRIN 5: Fjern kanylehætten

5.1 Hold den fyldte injektionssprøjte i en hånd (se figur H).

5.2 Træk forsigtigt beskyttelsehætten lige af med den anden hånd (se figur H).

- Kassér kanylehætten.
- Sæt ikke hætten på igen.
- Berør ikke kanylen med fingrene, og lad ikke kanylen røre nogen flade.
- Hold den fyldte injektionssprøjte med kanylen pegende opad. Du vil muligvis se luft i den fyldte injektionssprøjte. Pres langsomt stemplet ind for at presse luften ud af kanylen.
- Du kan muligvis se en dråbe ved kanylespidsen. Det er normalt.



Figur H

TRIN 6: Tag fat i sprøjten og klem huden

6.1 Hold den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem tommel- og pegefingrene, som du holder en blyant (se figur I). Træk ikke stemplet tilbage på noget tidspunkt.

6.2 Klem forsigtigt området med den rensede hud på injektionsstedet (mave eller lår) med den anden hånd (se figur J). Hold huden fast.



Figur I



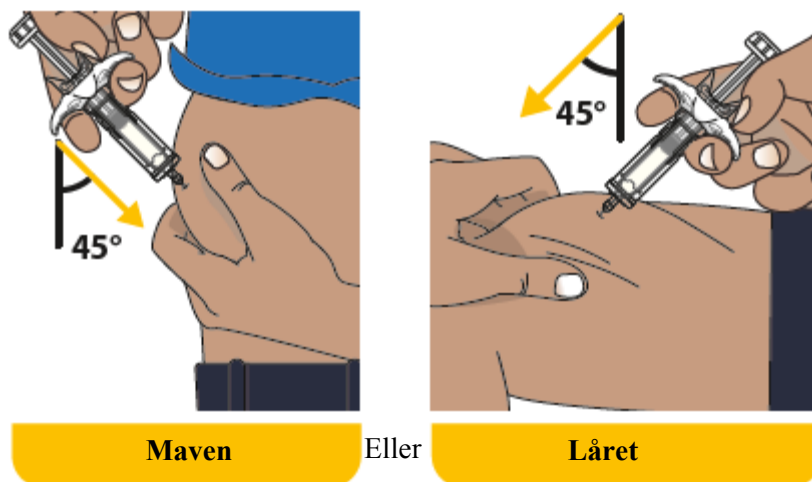
Figur J

TRIN 7: Injicér medicinen

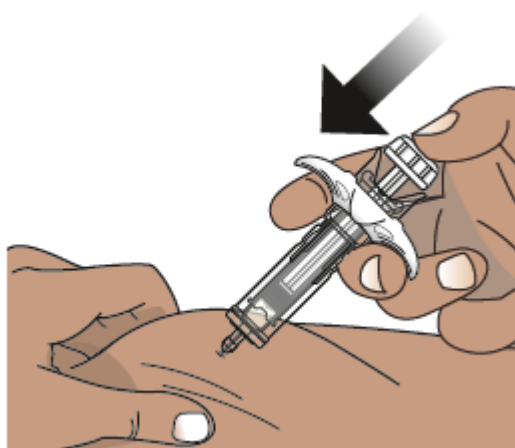
7.1 Før kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på ca. 45 grader med en hurtig, dartlignende bevægelse (se figur K).

- Slip huden, når kanylen er inde.

7.2 Pres langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og den fyldte injektionssprøjte er tom (se figur L).



Figur K



Figur L

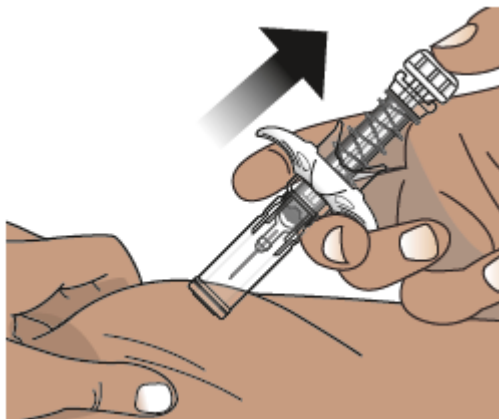
TRIN 8: Lad den fyldte injektionssprøjte trække kanylen ud af huden

8.1 Løft langsomt fingeren fra stemplet. Stemplet vil bevæge sig op med fingeren og trække kanylen tilbage fra stedet og ind i kanylebeskytteren (se figur M).

- Kanylen vil ikke blive trukket tilbage medmindre al opløsningen er injiceret. Tal med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du tror, at du ikke har fået fuld dosis
- Det er normalt at se en kantkrumning rundt om stempelstangen, efter kanylen er trukket tilbage.

8.2 Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført.

- Gnid **ikke** på injektionsstedet.
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt.



Figur M

Bortskaffelse af Libmyris fyldt injektionssprøjte

TRIN 9: Bortskaf den brugte sprøjte i en beholder til skarpe genstande

9.1 Læg dine brugte kanyler, sprøjter og skarpe genstande i en beholder til skarpe genstande umiddelbart efter brug (se figur N).

- Du må **ikke** smide løse kanyler og sprøjter i husholdningsaffaldet.

9.2 Beskyttelseshætten, alkoholservietten, vatkugle eller gazeserviet, blisterpakning og emballagen kan smides ud med husholdningsaffald.



Figur N

Yderligere oplysninger om bortskaffelse

- Hvis du ikke har en beholder til skarpe genstande, kan du bruge en anden beholder, som er:
 - lavet af kraftig plast
 - kan lukkes med et tætsiddende, punkturbestandigt låg, uden at skarpe genstande kan komme ud
 - opretstående og stabil under brug
 - lækageresistent
 - mærket korrekt for at advare om farligt affald i beholderen.

Når din beholder til skarpe genstande er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for den korrekte måde til bortskaffelse af beholderen.

Bortskaf **ikke** din brugte beholder til skarpe genstande sammen med husholdningsaffaldet. Din beholder til skarpe genstande må **ikke** genbruges.

Hvis du har spørgsmål, bedes du kontakte din læge for at få hjælp.

Indlægsseddel: Information til patienten

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen adalimumab

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før du begynder at tage Libmyris og under din behandling med Libmyris. Opbevar **patientkortet** på dig **under din behandling og i 4 måneder efter din sidste injektion med Libmyris**.

-

- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give den til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Libmyris indeholder det aktive stof adalimumab

Libmyris bruges til behandling af:

- Reumatoid arthritis
- Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis
- Entesopati-relateret arthritis
- Ankyloserende spondylitis
- Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis
- Psoriasisarthritis
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

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

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF α reducerer Libmyris den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

Reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis er en betændelsessygdom i leddene.

Libmyris bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid arthritis hos voksne. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

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

Libmyris kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit.

Din læge vil beslutte, om Libmyris skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Libmyris bruges til at behandle polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis hos patienter fra 2 år. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få Libmyris.

Din læge vil beslutte, om Libmyris skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

Entesopati-relateret arthritis

Entesopati-relateret arthritis er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor senerne hæfter på knoglen.

Libmyris bruges til at behandle entesopati-relateret arthritis hos patienter fra 6 år. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

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

Libmyris bruges til at behandle alvorlig ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Psoriasis-arthritis

Psoriasisarthritis er en inflammatorisk sygdom i leddene, som sædvanligvis er forbundet med psoriasis.

Libmyris bruges til at behandle psoriasisarthritis hos voksne. Libmyris kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af sygdommen og kan hjælpe dem til at bevæge sig mere frit. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Plaque-psoriasis

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

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne og
- alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, ofte smertefuld inflammatorisk hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og bylder (abscesser), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brysterne, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 til 17 år.

Libmyris kan nedsætte antallet af knuder og bylder, som skyldes sygdommen og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Crohns sygdom

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

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn i alderen 6-17 år.

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Libmyris bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet.

- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, hvor inflammationen påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af ukklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Libmyris virker ved at reducere denne inflammation.

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

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

Brug ikke Libmyris

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- Hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis du har moderat eller svært hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (Se “Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Libmyris.

Allergiske reaktioner

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

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte din læge, før du begynder at bruge Libmyris. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner, mens du er i behandling med Libmyris. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (sepsis)
 I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Libmyris.
- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Libmyris. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Libmyris. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Libmyris.
 - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Libmyris påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og relevante screeningstest (f.eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået behandling for at forebygge tuberkulose.
 - Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, skal lægen straks informeres.

Hepatitis B

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV eller, hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV.
 - Lægen bør teste dig for HBV. Hos bærere af HBV, kan adalimumab forårsage, at virus bliver aktiv igen.
 - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

Kirurgi og tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, skal du informere din læge om, at du tager Libmyris. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen med Libmyris.

Demyeliserende sygdom

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

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Libmyris-behandling.
 - Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Libmyris.
 - Hvis du har fået Libmyris, 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 Libmyris-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Libmyris under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Libmyris, skal din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f.eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Libmyris.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

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

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF-hæmmere.
 - Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
 - Hvis du tager Libmyris, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager adalimumab.
 - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende hudlæsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, skal du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Libmyris 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 Libmyris startes.

Brug af anden medicin sammen med Libmyris

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, må du ikke tage Libmyris sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept

Libmyris kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Du skal overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Libmyris.
- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke, om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Libmyris bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Libmyris kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Libmyris, 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 Libmyris under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

Trafik-og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan skal du bruge Libmyris

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

Den anbefalede Libmyris-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Libmyris i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	40 mg hver anden uge	Ved reumatoid arthritis, fortsættes methotrexat under brug af Libmyris. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Libmyris anvendes alene. Hvis du har reumatoid arthritis og ikke får methotrexat i kombination med din Libmyris-behandling, kan lægen vælge at ordinere Libmyris 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 2 år der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Ikke relevant

Entesopati-relateret arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Ikke relevant

Plaque-psoriasis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Hvis du har utilstrækkelig respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 40 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Ikke relevant

Hidrosadenitis suppurativa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (to 40 mg injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere	Startdosis er 80 mg (to injektioner med 40 mg på samme dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har utilstrækkeligt respons på Libmyris 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

	(to 40 mg injektioner på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 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 2 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 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosishyppighed til 20 mg hver uge.*

* Libmyris fås kun som 40 mg fyldt injektionssprøjte, 40 mg fyldt pen og 80 mg fyldt injektionssprøjte. Det er derfor ikke muligt at administrere Libmyris til patienter, som kræver en dosis på under 40 mg.

Colitis ulcerosa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis adalimumab, også efter du er fyldt 18 år.
Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis adalimumab, også efter du er fyldt 18 år.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Libmyris. Libmyris kan også gives alene.

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Libmyris anbefales anvendt sammen med methotrexat.
---	----------------------	---

Indgivelsesmetode og indgivelsesvej

Libmyris indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner i, hvordan Libmyris injiceres, findes i afsnit 7, "Brugsanvisning".

Hvis du har taget for meget Libmyris

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Libmyris hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage Libmyris

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, skal du injicere den næste dosis af Libmyris, 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 Libmyris

Beslutningen om at stoppe med at tage Libmyris skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Libmyris.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Libmyris-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse, eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer

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

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

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

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

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

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- ørebetændelser
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inklusive depression)
- angst
- søvnbesvær
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed
- migræne
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (fornemmelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- fornemmelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- blussen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrene)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrerreflukssygdom
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab

- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- problemer med nyrerne
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- nedsat helingsevne

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

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterieinfektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre, betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation)
- blodprop i lungerne (lungeemboli)
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion)
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen
- synkebesvær
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtlever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

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

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med chok
- dissemineret sklerose

- nerveforstyrrelser (såsom inflammation i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen (hul i tarmen)
- hepatitis
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

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

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

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

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

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

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

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

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

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte 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 adalimumab efter den udløbsdato, der står på etiketten/æskens efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

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

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Libmyris fyldt pen opbevares ved stuetemperatur ved 20 °C til 25 °C i en periode på højst 30 dage – sørg for at beskytte den mod lys.

Når pennen er taget ud af køleskabet til opbevaring ved 20 °C til 25 °C, **skal den bruges indenfor 30 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.

Du må ikke anvende dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar eller indeholder flager eller partikler.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Libmyris indeholder

Aktivt stof/aktive stoffer: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser

Libmyris 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som 0,4 ml opløsning til injektion i fyldt kanylebaseret injektionssystem (autoinjektor), der indeholder en fyldt glassprøjte med en fast kanyle og en stempelprop (bromobutylgummi,). Pennen er en mekanisk injektionsanordning til engangsbrug.

Hver pakke indeholder: 1, 2 eller 6 fyldt(e) pen(ne) pakket i en blisterpakning med 1, 2 eller 6 alkoholserviet(ter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Libmyris kan også leveres i en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstiller

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/ÅÅÅÅ} {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

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

7. Brugsanvisning

BRUGSANVISNING

Libmyris (adalimumab) fyldt pen

40 mg/0,4 ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse

Læs denne brugsanvisning grundigt, før du bruger Libmyris fyldt pen til engangsbrug

Før injektion

Din læge vil vise dig, hvordan du skal bruge den fyldte pen med Libmyris til engangsbrug, før du bruger den første gang.

Hvis du tidligere har brugt en anden pen med adalimumab, der er tilgængelig på markedet, fungerer denne pen anderledes end andre penne. Læs denne brugsanvisning helt, så du forstår, hvordan du skal bruge den fyldte pen med Libmyris inden injektion.

Vigtig information

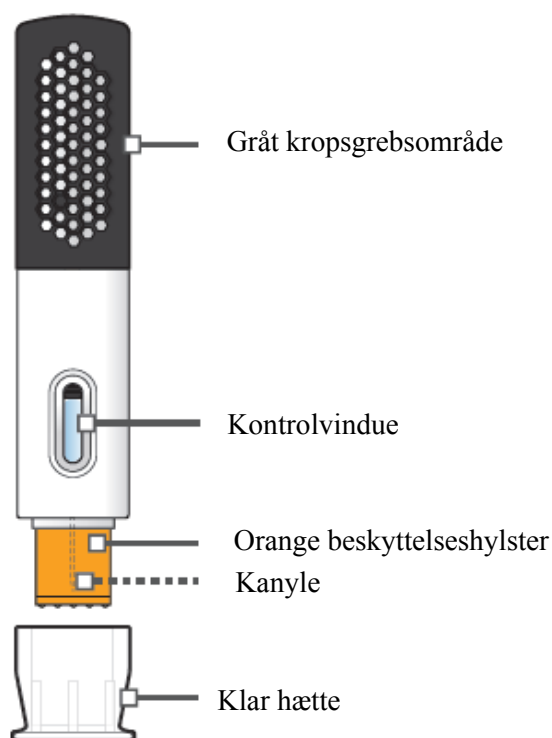
Brug **ikke** pennen, og ring til din læge eller apoteket, hvis:

- væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
- udløbsdatoen (EXP) er overskredet
- pennen er blevet efterladt i direkte sollys
- pennen er blevet tabt eller knust

Lad den gennemsigtige hætte blive siddende på indtil lige inden injektion. Opbevar Libmyris fyldt pen til engangsbrug utilgængelig for børn.

Læs anvisningerne på alle sider, før du bruger Libmyris fyldt pen til engangsbrug.

Libmyris fyldt pen



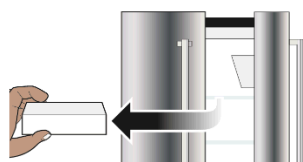
Hvordan skal jeg opbevare Libmyris fyldt pen til engangsbrug?

Opbevar Libmyris fyldt pen til engangsbrug i den originale karton i køleskab ved 2-8 °C. Hvis det er nødvendigt, for eksempel når du rejser, kan du også opbevare den fyldte pen med Libmyris ved 20 °C til 25 °C i op til **30 dage**.

Se afsnit 5 i indlægssedlen for yderligere oplysninger.

TRIN 1: Tag den fyldte pen med Libmyris ud af køleskabet og lad den ligge ved 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter før injektion

Trin 1a: Tag den fyldte pen med Libmyris ud af køleskabet (se figur A).



Figur A

Trin 1b: Lad Libmyris fyldt pen stå ved 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter inden injektion (se figur B).



Figur B

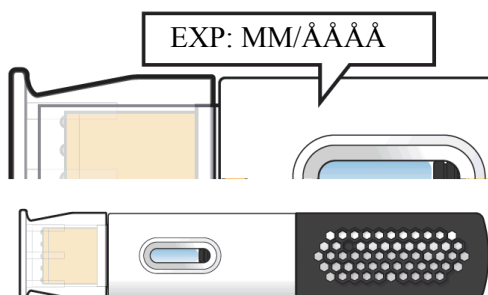
- **Fjern ikke** den gennemsigtige hætte, mens du lader den fyldte pen med Libmyris nå 20 °C til 25 °C.
- Du må **ikke** opvarme den fyldte pen med Libmyris på nogen anden måde. Du må f.eks. **ikke** opvarme den i en mikroovn eller i varmt vand.

Brug ikke den fyldte pen, hvis væsken har været frosset (selv hvis den er optøet).

TRIN 2: Kontrollér udløbsdatoen, saml forsyninger og vask hænder

Trin 2a. Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte pen med Libmyris (se figur C).

Brug ikke den fyldte pen med Libmyris, hvis udløbsdatoen er passeret.



Figur C

Trin 2b. Læg følgende ting på en ren, flad overflade (se figur D):

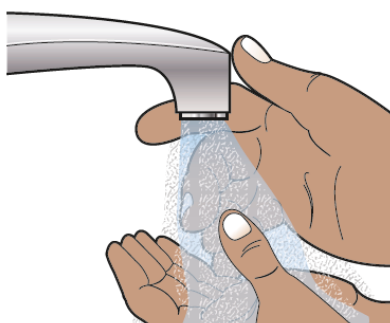
- 1 fyldt pen med Libmyris og alkoholserviet
- 1 vatkugle eller gaze (medfølger ikke)

- Punkturfast beholder til skarpe genstande (medfølger ikke). Se trin 9 i slutningen af denne brugsanvisning for oplysninger om, hvordan du kasserer (bortskaffer) din fyldte pen med Libmyris.



Figur D

Trin 2c. Vask og tør dine hænder (se figur E).

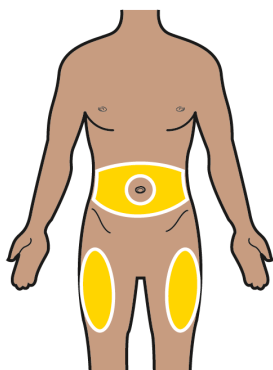


Figur E

TRIN 3: Vælg og rengør injektionssted

Trin 3a. Vælg et injektionssted (se figur F):

- På forsiden af låret eller
- Maveregionen – mindst 5 cm fra navlen.
- Mindst 3 cm fra dit senest anvendte injektionssted



Figur F

Trin 3b. Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med alkoholservietten (se figur G).



Figur G

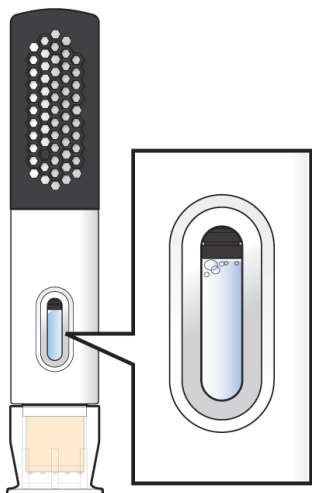
Injicer **ikke** gennem tøjet.

Injicer **ikke** i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret eller har strækmærker eller områder med plaque-psoriasis

TRIN 4: Tjek medicin i kontrolvindue

Trin 4a. Hold den fyldte pen med Libmyris med det kropsgrå greb opad. Tjek kontrolvinduet (se figur H).

- Det er normalt at kunne se 1 eller flere bobler i vinduet.
- Kontrollér at væsken er klar og farveløs.



Figur H

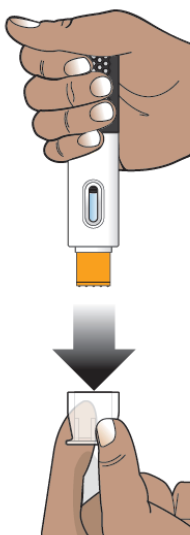
Brug **ikke** den fyldte pen med Libmyris, hvis væsken er uklar eller indeholder partikler

Brug **ikke** den fyldte pen med Libmyris, hvis den har været tabt eller knust

TRIN 5: Fjern den gennemsigtige hætte

Trin 5a. Træk den gennemsigtige hætte lige af (se figur I).

Det er normalt at se nogle få dråber væske komme ud af kanylen.



Figur I

Trin 5b. Smid den gennemsigtige hætte væk.

Sæt **ikke** den gennemsigtige hætte tilbage på pennen. Dette kan beskadige kanylen. Pennen er klar til brug, når den gennemsigtige hætte er fjernet.

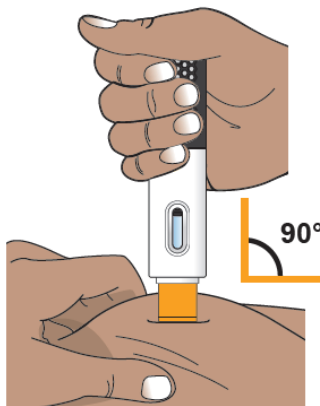
Trin 5c. Vend den fyldte pen med Libmyris, så det orange beskyttelseshylster peger mod injektionsstedet.

TRIN 6: Klem huden sammen og placer den fyldte pen med Libmyris over injektionsstedet

Trin 6a. Klem om huden sammen på injektionsstedet med den anden hånd for at hæve området og hold fast.

Trin 6b. Anbring det orange beskyttelseshylster i en ret vinkel (90° vinkel) mod injektionsstedet (se figur J).

Hold den fyldt pen så du kan se kontrolvinduet.



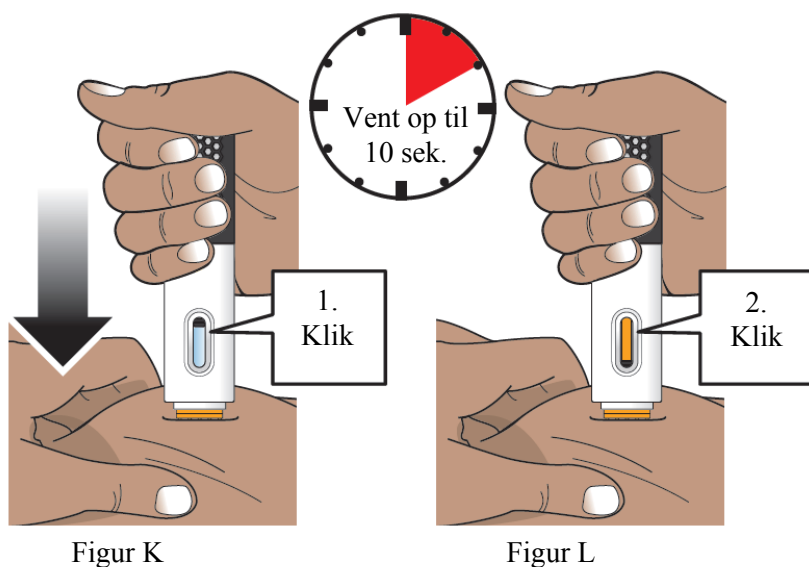
Figur J

TRIN 7: Giv injektion

Trin 7a. Skub pennen ned mod injektionsstedet, og bliv ved med at trykke den ned (se figur K).

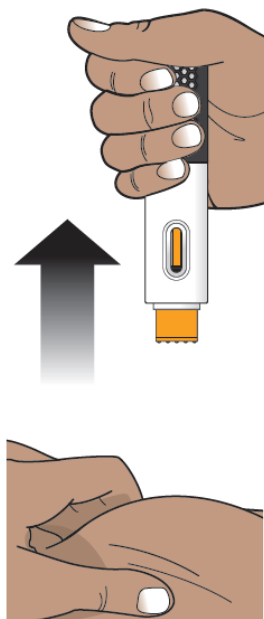
- Det første “klik” signalerer starten af injektionen (se figur K). Det kan tage op til 10 sekunder efter det første “klik”, før injektionen fuldført.
- Bliv ved med at trykke pennen ned mod injektionsstedet.
- Injektionen er færdig, når den orange indikator er holdt op med at bevæge sig, og du kan høre endnu et “klik” (se figur L).

Du må ikke løfte eller slippe trykket fra injektionsstedet, før du har bekræftet, at injektionen er fuldført.



TRIN 8: Træk den fyldte pen med Libmyris forsigtigt ud af huden

Trin 8a. Når injektionen er færdig, trækkes pennen med Libmyris langsomt ud fra huden. Det orange beskyttelseshylster vil dække kanylespidsen (se figur M).



Hvis der er mere end et par dråber væske på injektionsstedet, skal du kontakte din læge for at få hjælp.

Trin 8b. Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført. Gnid **ikke** på injektionsstedet.

Lidt blod på injektionsstedet er normalt.

TRIN 9: Hvordan skal jeg bortskaffe den fyldte pen med Libmyris?

Trin 9a. Læg dine brugte kanyler, penne og skarpe genstande i en beholder til skarpe genstande umiddelbart efter brug (se figur N).

Du må ikke smide (bortskaffe) pennen i husholdningsaffaldet.

Trin 9b. De gennemsigtige hætter, alkoholserviet, vatkugle eller gazeserviet og emballage kan smides ud med husholdningsaffaldet.



Figur N

Hvis du ikke har en beholder til skarpe genstande, kan du bruge en anden beholder, som er:

- lavet af kraftig plast
- kan lukkes med et tætsiddende, punkturbestandigt låg, uden at skarpe genstande kan komme ud
- opretstående og stabil under brug
- lækageresistent
- mærket korrekt for at advare om farligt affald i beholderen.

Når din beholder til skarpe genstande er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for den korrekte måde til bortskaffelse af beholderen.

Bortskaf **ikke** din brugte beholder til skarpe genstande sammen med husholdningsaffaldet.

Din beholder til skarpe genstande må **ikke** genbruges.

Indlægsseddel: Information til patienten

Libmyris 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte adalimumab

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.

Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før du begynder at tage Libmyris og under din behandling med Libmyris.

Opbevar **patientkortet** på dig **under din behandling og i 4 måneder efter din sidste injektion med Libmyris.**

- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.

- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give den til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Libmyris indeholder det aktive stof adalimumab

Libmyris bruges til behandling af:

- Reumatoid arthritis
- Plaque-psoriasis
- Hidrosadenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

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

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α) som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de inflammatoriske sygdomme nævnt ovenfor. Ved at binde sig til TNF α reducerer Libmyris den inflammatoriske proces i disse sygdomme.

Reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis er en betændelsessygdom i leddene.

Libmyris bruges til at behandle moderat til alvorlig reumatoid arthritis hos voksne. Du vil muligvis først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

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

Libmyris kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse i leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem til at kunne bevæges mere frit.

Din læge vil beslutte, om Libmyris skal anvendes sammen med methotrexat eller alene.

Plaque-psoriasis

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

Libmyris bruges til at behandle moderat til alvorlig kronisk plaque-psoriasis hos voksne.

Hidrosadenitis suppurativa

Hidrosadenitis suppurativa (kaldes somme tider svedkirtelbetændelse) er en kronisk, ofte smertefuld inflammatorisk hudsygdom. Symptomerne kan være ømme knuder i huden (noduli) og bylder (abscesser), som kan udtømme pus. Sygdommen påvirker oftest bestemte områder af huden, såsom under brysterne, i armhulerne, på inderlårerne, i lyskeområdet og på balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til alvorlig hidrosadenitis suppurativa hos unge fra 12 til 17 år.

Libmyris kan nedsætte antallet af knuder og bylder, som skyldes sygdommen, og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Crohns sygdom

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

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til alvorlig Crohns sygdom hos børn og unge fra 6 til 17 år.

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Libmyris bruges til behandling af

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år

Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet.

Libmyris bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), hvor inflammationen påvirker den bagerste del af øjet.
- børn fra 2 år med kronisk ikke-infektøs uveitis, som påvirker forreste del af øjet.

Inflammationen kan føre til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). Libmyris virker ved at reducere denne inflammation. Du vil muligvis først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, kan du få Libmyris.

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

Brug ikke Libmyris

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- Hvis du har aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infektioner (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis du har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.
- Hvis du har moderat eller svært hjertesvigt. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (Se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Libmyris.

Allergiske reaktioner

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

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte lægen, før du begynder at bruge Libmyris. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner kan opstå lettere under behandling med Libmyris. Risikoen kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (sepsis).

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om midlertidigt at stoppe med at tage Libmyris.

- Fortæl lægen, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis du har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.

- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager Libmyris. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du er i behandling med Libmyris. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke tage Libmyris.
 - Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med adalimumab, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Libmyris påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie og relevante screeningstest (f.eks. røntgenundersøgelse af brystet og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået behandling for at forebygge tuberkulose.
 - Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (f.eks. hoste som ikke forsvinder, væggtab, mangel på energi, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, skal lægen straks informeres.

Hepatitis B

- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV eller, hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV.
 - Lægen bør teste dig for HBV. Hos bærere af HBV, kan adalimumab forårsage, at virus bliver aktiv igen.
 - I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

Kirurgi og tandlægebehandling

- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, skal du informere din læge om, at du tager Libmyris. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen med Libmyris.

Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose), vil din læge afgøre, om du skal have eller fortsætte med at få Libmyris. Fortæl straks din læge, hvis du oplever symptomer som f.eks. ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følelseløshed eller en snurrende følelse et sted i kroppen.

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under Libmyris-behandling.
 - Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer for deres alder, inden de begynder behandling med Libmyris.
 - Hvis du har fået Libmyris, 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 Libmyris-dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik Libmyris under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Libmyris, skal din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f.eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt. Din læge vil tage stilling til, om du skal have Libmyris.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

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

Kræft

- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF-hæmmere.
 - Patienter med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer (kræft som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv).
 - Når du tager Libmyris, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog adalimumab. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl din læge, hvis du får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Libmyris.
 - Tilfælde af ikke-melanom hudkræft er set hos patienter, der tager adalimumab.
 - Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende hudlæsioner ændrer udseende, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, skal du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Libmyris 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 Libmyris startes.

Brug af anden medicin sammen med Libmyris

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, må du ikke tage Libmyris sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris kan tages sammen med:

- methotrexat

- visse sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (f.eks. sulfasalazin, hydroxychloroquin, leflunomid og guldpræparater til injektion)
- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Du skal overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Libmyris.
- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke, om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Libmyris bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Der var ifølge et graviditetsstudie ikke højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået adalimumab under graviditeten, ved sammenligning med mødre med samme sygdom, som ikke havde fået adalimumab.
- Libmyris kan anvendes under amning.
- Hvis du har fået Libmyris, 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 Libmyris under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer. For mere information om vacciner, se afsnittet vedrørende ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

Trafik-og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan skal du bruge Libmyris

Brug altid lægemidlet nøjagtig efter lægens eller apotekstpersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede Libmyris-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Libmyris i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Reumatoid arthritis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	40 mg hver anden uge	Hvis du har reumatoid arthritis, fortsættes methotrexat under behandling med Libmyris. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Libmyris anvendes alene Hvis du har reumatoid arthritis og ikke får methotrexat i kombination med din Libmyris-behandling, kan lægen vælge at ordinere Libmyris 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Plaque-psoriasis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Hvis du har utilstrækkelig respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Hidrosadenitis suppurativa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (én 80 mg injektion). Efter yderligere 2 uger fortsættes med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge fra 12 til 17 år, som vejer 30 kg eller mere	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har utilstrækkeligt respons på Libmyris 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Børn, unge og voksne fra 6 år, som vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis en hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Libmyris 80 mg fyldt injektionssprøjte må ikke anvendes til børn eller unge, der vejer under 40 kg med Crohns sygdom, da det ikke er muligt at administrere doser på under 80 mg.	

Colitis ulcerosa		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (én 80 mg injektion). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis adalimumab, også efter du er fyldt 18 år.
Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af én dosis på 80 mg to uger senere (én 80 mg injektion). Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis adalimumab, også efter du er fyldt 18 år.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller vægt	Hvor meget og hvor tit skal medicinen tages?	Bemærkninger
Voksne	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager Libmyris. Libmyris kan også gives alene.
Børn og unge fra 2 år, der vejer 30 kg eller mere	40 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 80 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Libmyris anbefales anvendt sammen med methotrexat.

Indgivelsesmetode og indgivelsesvej

Libmyris indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner i, hvordan Libmyris injiceres, findes i afsnit 7 "Brugsanvisning".

Hvis du har taget for meget Libmyris

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Libmyris hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage Libmyris

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, skal du injicere den næste dosis af Libmyris, 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 Libmyris

Beslutningen om at stoppe med at tage Libmyris skal diskuteres med din læge. Dine symptomer kan komme igen, hvis du stopper med at tage Libmyris.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Libmyris-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på en allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse, eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer

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

Ovennævnte symptomer kan være tegn på følgende bivirkninger, som er observeret ved brug af adalimumab:

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

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

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

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- ørebetændelser
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion

- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi)
- dehydrering
- humørsvingninger (inklusive depression)
- angst
- søvnbesvær
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed
- migræne
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter)
- synsforstyrrelser
- betændelse i øjet
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne
- vertigo (følelse af svimmelhed og at snurre rundt)
- følelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- blussen
- blodansamling (ansamling af blod udenfor blodkarrene)
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm kanalen
- dyspepsi (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand)
- syrereflukssygdom
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelpasmer
- blod i urinen
- problemer med nyrerne
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker
- nedsat helingsevne

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

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterieinfektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der rammer lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)

- rysten
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre, betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation)
- blodprop i lungerne (lungeemboli)
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion)
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen
- synkebesvær
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtlever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

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

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med chok
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- perforering af tarmen (hul i tarmen)
- hepatitis
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ødem i ansigtet (hævelse i ansigtet) forbundet med allergiske reaktioner
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødligt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle-lymfom (en sjælden form for blodkræft, som ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, som kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

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

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

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

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

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

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

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

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

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte 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 adalimumab efter den udløbsdato, der står på etiketten/blisteren/æskan efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

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

Alternativ opbevaring:

Hvis det er nødvendigt (f.eks. når du rejser), kan en enkelt Libmyris fyldt injektionssprøjte opbevares ved 10 °C til 25 °C i en periode på højst 30 dage – sørg for at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet og har været opbevaret ved 20 °C til 25 °C, **skal injektionssprøjten bruges indenfor 30 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskab.

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

Du må ikke anvende dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar eller indeholder flager eller partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Libmyris indeholder

- Aktivt stof/aktive stoffer: adalimumab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, saccharose, polysorbat 80, vand til injektioner, saltsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering)

Udseende og pakningsstørrelser

Libmyris 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelseshætte leveres som en steril opløsning med 80 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.

Libmyris fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte indeholdende en opløsning af adalimumab.

Hver pakke indeholder 1 fyldt injektionssprøjte pakket i en blisterpakke med 1 alkoholserviet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Fremstiller

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str. 8
79539 Lörrach
Tyskland

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

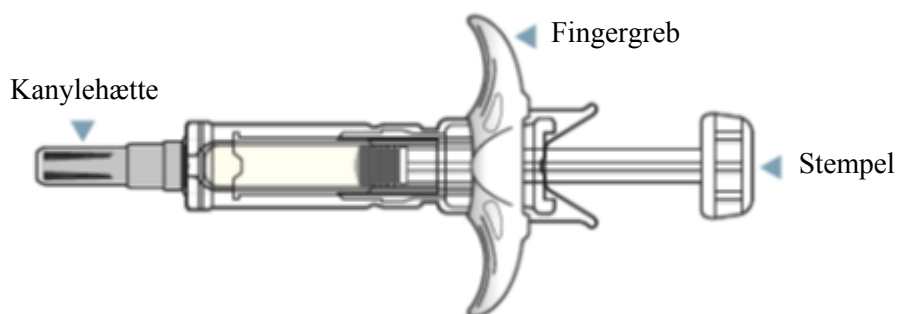
7. Brugsanvisning

BRUGSANVISNING

Libmyris (adalimumab) fyldt injektionssprøjte 80 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning, til subkutan anvendelse

Læs denne brugsanvisning grundigt, før du bruger Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

Libmyris fyldt injektionssprøjte



Vigtige oplysninger, som du skal vide, før du injicerer Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

Vigtig information:

- Kun til subkutan injektion
- Brug **ikke** sprøjten, og ring til din læge eller apotekspersonalet, hvis:
 - Væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler
 - Udløbsdatoen er overskredet
 - Væsken har været frosset (selvom den er optøet) eller ligget i direkte sollys
 - Den fyldte injektionssprøjte har været tabt eller knust
- Lad kanylehætten blive siddende på indtil lige inden injektion. Libmyris skal opbevares utilgængeligt for børn.
- Se afsnit 5 i indlægssedlen for oplysninger om, hvordan Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug opbevares.

Før injektion:

Din læge vil vise dig, hvordan du skal bruge Libmyris fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, før du bruger den første gang.

Nuværende brugere af adalimumab-sprøjte:

Selv hvis du tidligere har brugt andre adalimumab-sprøjter på markedet, bedes du læse instruktionerne fuldstændigt, så du forstår, hvordan du skal bruge denne anordning korrekt, før du forsøger at injicere.

Spørgsmål om brug af Libmyris fyldt injektionssprøjte?

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål.

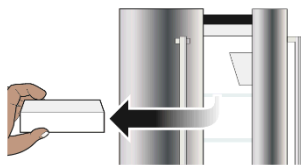
Forberedelse af injektion af Libmyris fyldt injektionssprøjte

TRIN 1: Tag sprøjten ud af køleskabet og opvarm den til 20 °C til 25 °C i 15-30 minutter

1.1 Tag Libmyris ud af køleskabet (se figur A).

1.2 Lad Libmyris stå ved 20 °C til 25 °C i 15 til 30 minutter inden injektion (se figur B).

- **Undlad at** fjerne den grå kanylehætte, mens Libmyris får lov at nå 20 °C til 25 °C
- Opvarm **ikke** Libmyris på nogen anden måde. Du må f.eks. **ikke** opvarme den i en mikroovn eller i varmt vand
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken har været frossen, selv hvis den er optøet.



Figur A



Figur B

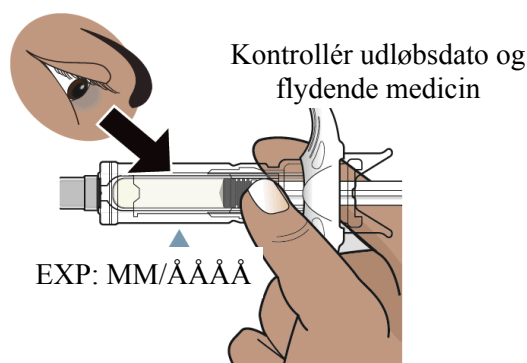
TRIN 2: Kontrollér udløbsdato og flydende medicin

2.1 Kontrollér udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte (se figur C).

- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen (EXP) er passeret.

2.2 Kontrollér den flydende medicin i sprøjten for at sikre, at det er klart og farveløst (Figur C).

- **Brug ikke** sprøjten, og ring til din læge eller apoteket, hvis: væsken er uklar, misfarvet eller indeholder flager eller partikler.



Figur C

TRIN 3: Saml de forsyninger, du skal bruge og vask dine hænder

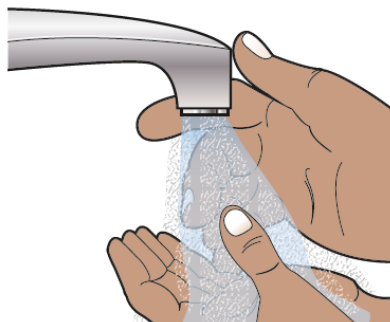
3.1 Læg følgende ting på en ren, flad overflade (se figur D):

- 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug og alkoholserviet
- 1 vatkugle eller gaze (medfølger ikke)
- Punkturfast beholder til skarpe genstande (medfølger ikke). Se trin 9.



Figur D

3.2 Vask og tør dine hænder (se Figur E).



Figur E

Injektion af Libmyris fyldt injektionsprøjte

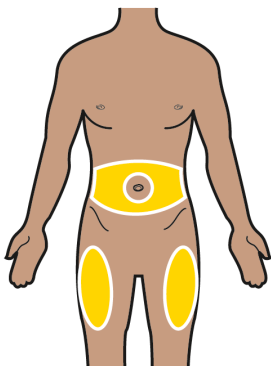
TRIN 4: Vælg og rengør injektionssted

4.1 Vælg et injektionssted (se figur F):

- På forsiden af låret eller
- Maveregionen – mindst 5 cm fra navlen.
- Forskellig fra dit sidste injektionssted (mindst 3 cm fra dit sidste injektionssted).

4.2 Tør injektionsstedet af med cirkulende bevægelser med den medfølgende alkoholserviet (se figur G).

- Injicer ikke gennem tøj.
- Injicer ikke i et område, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, arret, har mærker eller områder med psoriasis.



Figur F



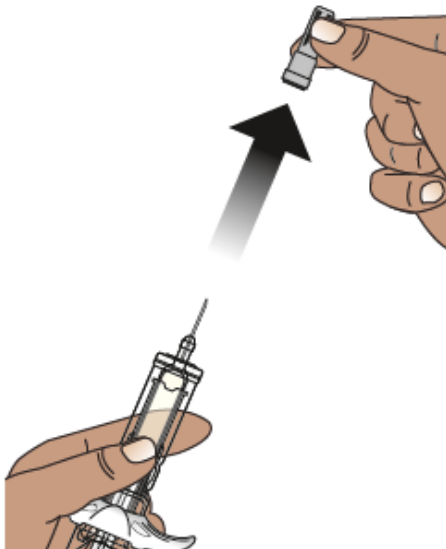
Figur G

TRIN 5: Fjern kanylehætten

5.1 Hold den fyldte injektionssprøjte i en hånd (se figur H).

5.2 Træk forsigtigt beskyttelsehætten lige af med den anden hånd (se figur H).

- Kassér kanylehætten.
- Sæt ikke hætten på igen.
- Berør ikke kanylen med fingrene, og lad ikke kanylen røre nogen flade.
- Hold den fyldte injektionssprøjte med kanylen pegende opad. Du vil muligvis se luft i den fyldte injektionssprøjte. Pres langsomt stemplet ind for at presse luften ud af kanylen.
- Du kan muligvis se en dråbe ved kanylespidsen. Det er normalt.



Figur H

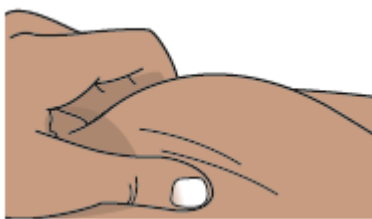
TRIN 6: Tag fat i sprøjten og klem huden

6.1 Hold den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd mellem tommel- og pegefingrene, som du holder en blyant (se figur I). Træk ikke stemplet tilbage på noget tidspunkt.

6.2 Klem (knib) forsigtigt området med den rensede hud på injektionsstedet (mave eller lår) med den anden hånd (se figur J). Hold huden fast.



Figur I



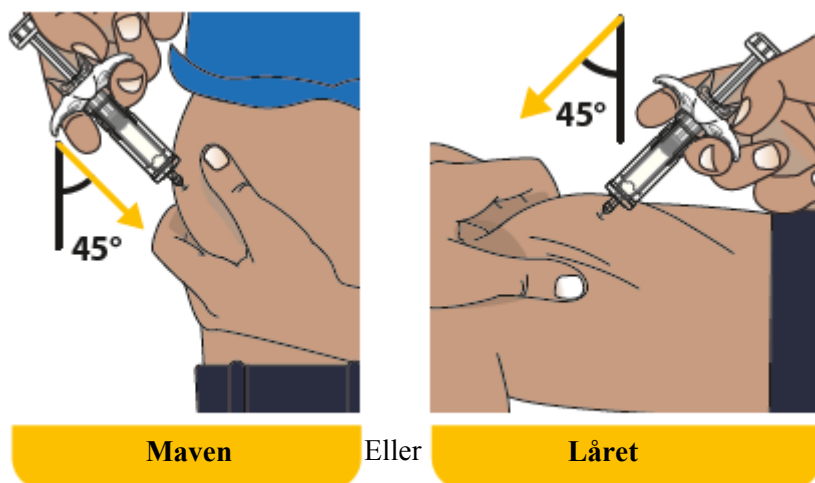
Figur J

TRIN 7: Injicér medicinen

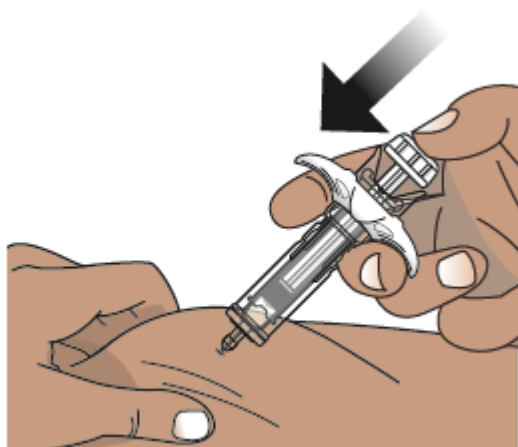
7.1 Før kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på ca. 45 grader med en hurtig, dartlignende bevægelse (se figur K).

- Slip huden, når kanylen er inde.

7.2 Pres langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og den fyldte injektionssprøjte er tom (se figur L).



Figur K



Figur L

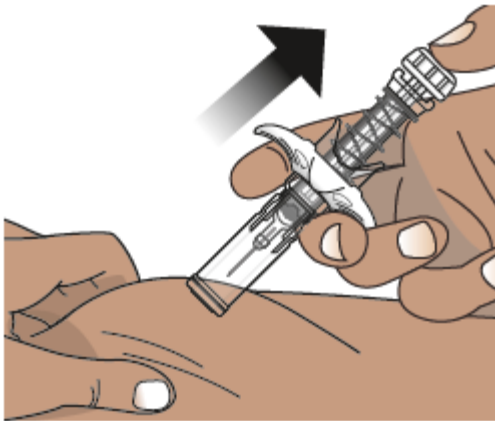
TRIN 8: Lad den fyldte injektionssprøjte trække kanylen ud af huden

8.1 Løft langsomt fingeren fra stemplet. Stemplet vil bevæge sig op med fingeren og trække kanylen tilbage fra stedet og ind i kanylebeskytteren (se figur M).

- Kanylen vil ikke blive trukket tilbage medmindre al opløsningen er injiceret. Tal med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du tror, at du ikke har fået fuld dosis.
- Det er normalt at se en kantkrumning rundt om stempelstangen, efter kanylen er trukket tilbage.

8.2 Anbring en vatkugle eller en gazeserviet på injektionsstedet, når injektionen er fuldført.

- Gnid **ikke** på injektionsstedet.
- Lidt blod på injektionsstedet er normalt.



Figur M

Bortskaffelse af Libmyris fyldt injektionssprøjte

TRIN 9: Bortskaf den brugte sprøjte i en beholder til skarpe genstande

9.1 Læg dine brugte kanyler, sprøjter og skarpe genstande i en beholder til skarpe genstande umiddelbart efter brug (se figur N).

- Du må **ikke** smide (bortskaffe) løse kanyler og sprøjter i husholdningsaffaldet.

9.2 Kanylebeskytteren, alkoholservietten, vatkugle eller gazeserviet og emballagen kan smides ud med husholdningsaffald.



Figur N

Yderligere oplysninger om bortskaffelse

- Hvis du ikke har en beholder til skarpe genstande, kan du bruge en anden beholder, som er:
 - lavet af kraftig plast
 - kan lukkes med et tætsiddende, punkturbestandigt låg, uden at skarpe genstande kan komme ud
 - opretstående og stabil under brug
 - lækageresistent
 - mærket korrekt for at advare om farligt affald i beholderen.

Når din beholder til skarpe genstande er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for den korrekte måde til bortskaffelse af beholderen.

Bortskaf **ikke** din brugte beholder til skarpe genstande sammen med husholdningsaffaldet. Din beholder til skarpe genstande må **ikke** genbruges.

Hvis du har spørgsmål, bedes du kontakte din læge for at få hjælp.