

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.
SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.
SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldte enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml (50 mg/ml) opløsning.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldte enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml (50 mg/ml) opløsning.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldte enkeltdosis pen indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml (50 mg/ml) opløsning.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Injektionsvæske, opløsning.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (SureClick)
Injektionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

SOLYMBIC i kombination med methotrexat er indiceret til:

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

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

SOLYMBIC hæmmer udviklingen af leddestruktion bedømt ved måling med røntgen og forbedrer den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Juvenil idiopatisk artrit

Entesopati-relateret artrit

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

Aksial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

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

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

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

Psoriasisartrit

SOLYMBIC er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasisartrit hos voksne patienter, hvor responset på forudgående behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler har været utilstrækkelig. SOLYMBIC reducerer 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 forbedrer den fysiske funktion.

Psoriasis

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Hidrosadenitis suppurativa (HS)

SOLYMBIC er indiceret til behandling af aktiv moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (svedkirtelbetændelse) hos voksne patienter, hvor responset på konventionel systemisk HS-behandling har været utilstrækkelig.

Crohns sygdom

SOLYMBIC 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

SOLYMBIC 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, kortikosteroidbehandling og immunmodulerende behandling, eller som er intolerante over for eller har kontraindikationer mod sådanne behandlinger.

Colitis ulcerosa

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

Uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis af SOLYMBIC 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 SOLYMBIC.

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

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

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

Behandlingsafbrydelse

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

Genopstart af SOLYMBIC efter doseringsindstilling i 70 dage eller længere bør resultere i et klinisk respons i samme størrelsesorden og med samme sikkerhedsprofil som før behandlingsafbrydelsen.

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

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

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

Psoriasis

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

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

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

Hidrosadenitis suppurativa

Det anbefalede SOLYMBIC dosisregime til voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS) er 160 mg på dag 1 (givet som fire injektioner af 40 mg på en 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 en dag). To uger senere (Dag 29) fortsættes med en dosis på 40 mg hver uge. Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under SOLYMBIC-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under SOLYMBIC-behandlingen.

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

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

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

Crohns sygdom

Det anbefalede SOLYMBIC 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 (dosis kan administreres som fire injektioner på en dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), 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 SOLYMBIC gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med SOLYMBIC, og tegn og symptomer på sygdommen kommer igen. Der er begrænset erfaring med gentagen administration efter mere end 8 uger efter den foregående dosis.

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

Nogle patienter, som oplever, at deres respons bliver dårligere, kan have fordel af hyppigere dosering med 40 mg SOLYMBIC hver uge.

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

Colitis ulcerosa

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

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

Nogle patienter, som oplever, at deres respons bliver dårligere, kan have fordel af hyppigere dosering med 40 mg SOLYMBIC hver uge.

Klinisk respons opnås normalt inden for 2-8 ugers behandling. Fortsat behandling med SOLYMBIC anbefales ikke til patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Uveitis

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

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

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

SOLYMBIC fås kun som en 20 mg eller 40 mg fyldt injektionssprøjte og en 40 mg fyldt pen. Det er ikke muligt at administrere SOLYMBIC til pædiatriske patienter, som skal have mindre end en fuld dosis på 20 mg eller 40 mg. Hvis der er behov for en anden dosis, bør der bruges andre adalimumab-produkter, som giver mulighed for dette.

Entesopati-relateret artrit

Den anbefalede SOLYMBIC-dosis til patienter på 6 år og derover med entesopati-relateret artrit er 24 mg/m² legemsoverfladeareal op til en enkeltdosis på maksimalt 40 mg adalimumab, administreret hver anden uge som subkutan injektion. Injektionsvolumenen beregnes på baggrund af patientens højde og legemsvægt (tabel 1).

Anvendelse af adalimumab til patienter under 6 år med entesopati-relateret artrit er ikke undersøgt.

Tabel 1. SOLYMBIC-dosis i milligram (mg) efter patientens højde og vægt for entesopati-relateret artrit

Højde (cm)	Total legemsvægt (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

* Den maksimale enkeltdosis er 40 mg (0,8 ml)

- Ikke relevant, SOLYMBIC fås kun som 20 mg og 40 mg fyldt injektionssprøjte og som 40 mg fyldt pen

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Den anbefalede SOLYMBIC-dosis er 0,8 mg pr. kg legemsvægt (op til maksimalt 40 mg pr dosis) som subkutan injektion administreret ugentlig de første to doser og derefter hver anden uge. Behandling ud over 16 uger bør overvejes nøje, hvis patienten ikke responderer inden for denne periode.

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

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

Det er ikke muligt at dosere dette produkt til patienter over 4 år, der vejer under 23 kg eller mellem 29 og 46 kg. Det er ikke relevant at bruge adalimumab til patienter under 4 år på denne indikation.

Den administrerede dosis beregnes på baggrund af patientens vægt (tabel 2).

Tabel 2. SOLYMBIC-dosis i milligram (mg) efter vægt for patienter med pædiatrisk psoriasis

Legemsvægt (kg)	Dosis
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Ikke relevant, SOLYMBIC fås kun som 20 mg og 40 mg fyldt injektionssprøjte og som 40 mg fyldt pen.

Crohns sygdom hos børn

Crohns sygdom hos børn < 40 kg:

Det anbefalede SOLYMBIC-induktionsregime til pædiatriske patienter med svær Crohns sygdom er 40 mg i uge 0 efterfulgt af 20 mg i uge 2. Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan regimet 80 mg i uge 0 (dosis kan administreres som to injektioner samme dag) og 40 mg i uge 2 anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering.

Efter induktionsbehandling er den anbefalede dosis 20 mg hver anden uge som subkutan injektion. Nogle patienter, som oplever utilstrækkeligt respons, kan have fordel af hyppigere dosering med 20 mg SOLYMBIC hver uge.

Crohns sygdom hos børn ≥ 40 kg:

Det anbefalede SOLYMBIC-induktionsregime til pædiatriske patienter med svær Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan regimet 160 mg i uge 0 (dosis kan administreres som fire injektioner samme dag eller som to injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage) og 80 mg i uge 2 anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering.

Efter induktionsbehandling er den anbefalede dosis 40 mg hver anden uge som subkutan injektion. Nogle patienter, som oplever utilstrækkeligt respons, kan have fordel af hyppigere dosering med 40 mg SOLYMBIC hver uge.

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

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

Pædiatrisk hidrosadenitis suppurativa

Adalimumabs sikkerhed og virkning ved hidrosadenitis suppurativa hos børn i alderen 12-17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det er ikke relevant at bruge adalimumab hos børn under 12 år i denne indikation.

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Psoriasisartrit og aksial spondyloarthritis inklusive ankyloserende spondylitis

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

Pædiatrisk uveitis

Adalimumabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2-17 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

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

En 40 mg pen og en 20 mg eller 40 mg fyldt injektionssprøjte er tilgængelig til administration af en fuld dosis på 20 mg eller 40 mg.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Infektioner

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

Behandling med SOLYMBIC 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, kokcidiodomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med SOLYMBIC overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Opportunistiske infektioner*).

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

Alvorlige infektioner

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

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

Tuberkulose

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

Før behandling med SOLYMBIC påbegyndes, skal alle patienter undersøges for både aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose. Denne undersøgelse bør omfatte patientens detaljerede sygdomshistorie med

tuberkuloseanamnese eller eventuel tidligere eksponering for personer med aktiv tuberkulose samt tidligere og/eller aktuel immunsuppressiv behandling. Passende screeningsundersøgelser (dvs. tuberkulinhudtest og røntgen af thorax) bør foretages hos alle patienter (i henhold til lokale anbefalinger). Det anbefales, at disse undersøgelser og resultaterne heraf registreres på patientkortet. Den ordinerende læge bør være opmærksom på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulinhudtest, særligt hos patienter, der er alvorligt syge eller immunkompromitterede.

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

I alle disse 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 SOLYMBIC startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

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

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

Hepatitis B-reaktivering

Der er forekommet reaktivering af hepatitis B hos kroniske bærere af denne virus, som fik en TNF-antagonist herunder adalimumab (dvs. overflade-antigen-positive-patienter). Nogle tilfælde havde et letalt udfald. Patienter bør testes for HBV-infektion inden behandling med SOLYMBIC. 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 SOLYMBIC, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af. Hos patienter, der udvikler reaktivering

af HBV, bør SOLYMBIC 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 SOLYMBIC overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering af SOLYMBIC skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af SOLYMBIC 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, bør behandling med SOLYMBIC straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Tørt naturgummi

Den fyldte injektionssprøjte og pennens kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Immunsuppression

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

Maliginiteter og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af de kliniske adalimumab-studier med TNF-antagonister, blev der observeret flere tilfælde af maliginiteter inklusive lymfomer hos de patienter, som fik TNF-antagonister, sammenlignet med kontrolpatienterne. Forekomsten var imidlertid sjælden. Post marketing er der rapporteret om tilfælde af leukæmi hos patienter, som blev behandlet med en TNF-antagonist. Der er en forøget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid artrit patienter med længerevarende, højaktiv, inflammatorisk sygdom, hvilket komplicerer risikoevalueringen. Med den nuværende viden kan det ikke udelukkes, at der er en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi og andre maliginiteter 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 maliginiteter og inkluderede sjældne maliginiteter, som normalt forbindes med immunsuppression. En risiko for udvikling af maliginiteter 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 SOLYMBIC bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med SOLYMBIC, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, hos hvem behandling med adalimumab er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC. Der er endvidere rapporteret melanom og Merkelcelle karcinom hos patienter i behandling med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se pkt. 4.8).

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

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

Hæmatologiske reaktioner

Sjældne tilfælde af pancytopeni herunder aplastisk anæmi er rapporteret efter behandling med TNF-antagonister. Hæmatologiske bivirkninger herunder klinisk signifikant cytopeni (f.eks. trombocytopeni, leukopeni) er rapporteret efter behandling med adalimumab. Alle patienter bør rådes til at søge læge omgående, hvis de under behandling med SOLYMBIC, 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 SOLYMBIC.

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 artrit, som blev behandlet med adalimumab eller placebo. Der er ingen tilgængelige data vedrørende den sekundære overførsel af infektion med levende vacciner hos patienter, der modtager adalimumab.

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

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

Hjerteinsufficiens

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

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

Autoimmune processer

Behandling med SOLYMBIC kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med SOLYMBIC har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med SOLYMBIC 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 SOLYMBIC (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 SOLYMBIC og anakinra anbefales derfor ikke. (Se pkt. 4.5).

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

Kirurgi

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

Tyndtarms-obstruktion

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

Ældre patienter

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.

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, clearance og reducerede effekten af adalimumab (se pkt. 5.1).

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

Kombination af SOLYMBIC 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, prævention til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder anbefales kraftigt at anvende passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at anvende prævention i mindst fem måneder efter den sidste SOLYMBIC-behandling.

Graviditet

Der foreligger begrænsede kliniske data om eksponering for adalimumab under graviditet.

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

På grund af sin TNF α -hæmmende virkning kan adalimumab administreret under graviditet påvirke de normale immunresponser hos nyfødte. Administration af SOLYMBIC kan ikke anbefales under graviditet.

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

Amning

Det vides ikke, om adalimumab udskilles i humanmælk eller absorberes systemisk efter indgift.

Eftersom humane immunglobuliner udskilles i mælken, må kvinder dog ikke amme i mindst fem måneder efter den sidste SOLYMBIC-behandling.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Adalimumab blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og åbne studier i op til 60 måneder eller mere. Disse studier omfattede patienter med reumatoid artrit af kortere og længere sygdomsvarighed, uvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatiske artrit og entesopati-relateret artrit) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisartrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier, som

omfattede 6.089 patienter, der fik adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

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

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

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

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos pædiatriske patienter

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 3 nedenfor meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Den højeste frekvens, der er set i forbindelse med de forskellige indikationer er, anført. En stjerne (*) i systemorganklassekolonnen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

Tabel 3. Bivirkninger

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme*	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes- pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), Intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), Hud- og bløddelssinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), Øreinfektioner, Orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), Infektioner i reproduktionsvejene (inklusive

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
		vulvovaginal svampeinfektion), Urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), Svampeinfektioner, Ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), Opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomycose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion), Bakterielle infektioner, Øjeninfektioner, Diverticulitis ¹⁾
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), Benign neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, Solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), Melanom**
	Sjælden	Leukæmi ¹⁾
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom ¹⁾ , Merkelcelle karcinom (neuroendokrint karcinom) ¹⁾
Blod og lymfesystem*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), Anæmi
	Almindelig	Leukocytose, Trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, Allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose ¹⁾ , Vasculitis
	Sjælden	Anafylaksi ¹⁾
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, Forhøjet urinsyre, Unormal blod-natrium, Hypokalcæmi, Hyperglykæmi, Hypofosfatæmi, Dehydrering
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), Angst, Insomni
Nervesystemet*	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), Migræne, Nerverodskompression

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack ¹⁾ , Tremor, Neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, Demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øjne	Almindelig	Synsforstyrrelser, Konjunktivitis, Blepharitis, Hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Vertigo
	Ikke almindelig	Døvhed, Tinnitus
Hjerte*	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt ¹⁾ , Arytmi, Kongestiv hjertesvigt
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, Rødme, Hæmatom
	Ikke almindelig	Aorta-anurisme, Vaskulær arteriel okklusion, Tromboflebit
Luftveje, thorax og mediastinum*	Almindelig	Astma, Dyspnø, Hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli ¹⁾ , Interstitiel lungesygdom, Kronisk obstruktiv lungesygdom, Pneumonitis, Pleuraeffusion ¹⁾
	Sjælden	Lungefibrose ¹⁾
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter, Kvalme og opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, Dyspepsi, Gastroøsofageal reflux sygdom, Sjøgrens syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatit, Dysfagi, Ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation ¹⁾
Lever og galdeveje*	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymmer
	Ikke almindelig	Kolecystit og cholelithiasis, Hepatisk steatose, Forhøjet bilirubin
	Sjælden	Hepatit, Reaktivering af hepatitis B ¹⁾ , Autoimmun hepatit ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt)
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , Urticaria, Tendens til blå mærker (inklusive purpura), Dermatitis (inklusive eksem), Onychoclasia, Hyperhidrosie Alopeci ¹⁾ , Pruritus
	Ikke almindelig	Nattesved, Ar
	Sjælden	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , Angioødem ¹⁾ , Kutan vaskulitis ¹⁾
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer ¹⁾
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, Systemisk lupus erythematosus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, Hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, Ødem, Pyreksi ¹⁾
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), Positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrengt DNA-antistof), Forhøjet blodlactatdehydrogenase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive åben-label forlængelsesstudie

¹⁾ inklusive spontane rapporter

Hidrosadenitis suppurativa

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

Uveitis

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner ved injektionsstedet

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner ved injektionsstedet (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 øvre luftvejsinfektioner, bronkitis og sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

I kontrollerede og åbne studier med voksne og pædiatriske patienter med adalimumab blev der rapporteret alvorlige infektioner (herunder dødelige infektioner, som forekom sjældent), inklusive rapporter om tuberkulose (herunder miliærtuberkulose og ekstra-pulmonær tuberkulose) og invasive opportunistiske infektioner (f.eks. dissemineret eller ekstrapulmonal histoplasmose, blastomykose, kokcidioimykose, pneumocytis, candidiasis, aspergillose og listeriose). De fleste tuberkulose-tilfælde forekom inden for de første otte måneder efter behandlingens påbegyndelse og kan skyldes udbrud af latent sygdom.

Maligniteter og lymfeproliferative sygdomme

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

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

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

melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galdeveje

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

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

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

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

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

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

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

I kontrollerede studier med adalimumab hos patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en gennemsnitlig behandlingstid på

166,5 dage for patienter behandlet med adalimumab og 105,0 dage for patienter i kontrol-armen, forekom ALAT-stigning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % af patienterne i adalimumab-armen og hos 2,4 % af patienterne i kontrol-armen.

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

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske virkninger

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid artrit

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

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

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

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

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

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

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR50-respons i uge 52. RA-studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet.

ACR-respons

Den procent af adalimumab-behandlede patienter, der fik ACR 20-, 50- og 70-respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for 40 mg hver anden uge er opstillet i tabel 4.

Tabel 4. ACR-respons i placebokontrollerede studie (procent af patienter)

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

^a RA-studie I efter 24 uger, RA-studie II efter 26 uger og RA-studie III efter 24 og 52 uger

^b 40 mg adalimumab givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

^{**}p < 0,01, adalimumab *versus* 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-respondere, respons, når de blev fulgt i op til 10 år. Ud af 207 patienter, som blev randomiseret til adalimumab 40 mg hver anden uge, fortsatte 114 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 5 år. Blandt disse havde 86 patienter (75,4 %) ACR 20-respons, 72 patienter (63,2 %) ACR 50-respons og 41 patienter (36 %) ACR 70-respons. Ud af 207 patienter fortsatte 81 patienter på adalimumab 40 mg hver anden uge i 10 år. Blandt disse havde 64 patienter (79,0 %) ACR 20-respons, 56 patienter (69,1 %) ACR 50-respons og 43 patienter (53,1 %) ACR 70-respons.

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

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

I RA-studie V med patienter med reumatoid artrit på et tidligt stadium, som var methotrexat-naive, førte kombinationsbehandlingen med adalimumab og methotrexat til hurtigere og signifikant større ACR-respons end methotrexat-monoterapi og adalimumab-monoterapi i uge 52, og effekten blev opretholdt i 104 uger (se tabel 5).

Tabel 5. ACR-respons i RA-studie V (procentdel af patienter)

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

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

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

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

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

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4% af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ($p < 0,001$) og adalimumab-monoterapi ($p < 0,001$) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens ($p = 0,447$).

Radiografisk respons

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

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

Tabel 6. Gennemsnitlige radiografiske ændringer gennem 12 måneder i RA-studie III

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

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

I RA-studie V blev strukturel ledsade vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (se tabel 7).

Tabel 7. Gennemsnitlige radiografiske ændringer i uge 52 i RA-studie V

	MTX n = 257 (95 % konfidens- interval)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidens- interval)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

Efter henholdsvis 52 ugers og 104 ugers behandling, var procentdelen af patienter uden progression (ændring fra *baseline* i modificeret Total Sharp Score $\leq 0,5$) 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 studie, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra *baseline* til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical*

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

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

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

Entesopati-relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati-relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode (OL), hvor patienterne fik adalimumab 24 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 192 uger. Det primære endepunkt var den procentvise ændring i antallet af led med aktiv artrit (hævelse, som ikke skyldes deformitet, eller led med tab af bevægelse plus smerte og/eller ømhed) fra *baseline* til uge 12, som blev opnået med et median fald på -62,6 % (median procentvise ændring -88,9 %) hos patienter i adalimumab-gruppen sammenlignet med et fald på -11,6 % (median procentvise ændring -50,0 %) hos patienter i placebo-gruppen. Forbedring i antallet af led med aktiv artrit blev opretholdt i den åbne del af studiet i 156 uger for 26 ud af de 31 (84 %) patienter i adalimumab-gruppen. Selvom det ikke var statistisk signifikant, viste størstedelen af patienterne klinisk bedring i sekundære endepunkter, såsom antallet af steder med entesopati-relateret artrit, antallet af ømme led (TJC), antallet af hævede led (SJC), pædiatrisk ACR50-respons og pædiatrisk ACR70-respons.

Aksial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebo-kontrollerede studier med 393 patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (gennemsnits score ved *baseline* for sygdomsaktivitet [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] var 6,3 i alle grupper), som ikke havde responderet tilstrækkeligt på konventionel behandling. Nioghalvfjerds (20,1 %) af patienterne blev samtidigt behandlet med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 37 (9,4 %) af patienterne med glukokortikoider. Den blindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne modtog adalimumab 40 mg hver anden uge subkutant i op til yderligere 28 uger. Forsøgspersoner ($n=215$, 54,7 %), som ikke opnåede ASAS 20 ved uge 12, eller 16 eller 20 fik tidligere adgang til åben adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge og blev efterfølgende behandlet som non-respondere i de dobbeltblindede statistiske analyser.

I det største AS-studie I med 315 patienter, viste resultaterne statistisk signifikant forbedring af tegn og symptomer på ankyloserende spondylitis hos patienter behandlet med adalimumab sammenlignet med placebo. Første signifikante respons blev observeret ved uge 2 og blev opretholdt frem til uge 24 (Tabel 8).

Tabel 8. Effekt respons i placebo-kontrolleret AS-studie I Reduktion af tegn og symptomer

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

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

^a Assessment in Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

Adalimumab 40 mg hver anden uge er vurderet hos 185 patienter i et randomiseret, 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos patienter med aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis (gennemsnitlig *baseline score* for sygdomsaktivitet [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] var 6,4 for patienter i behandling med adalimumab og 6,5 for patienter i placebo-armen), som havde haft utilstrækkeligt respons på eller var intolerante over for ≥ 1 NSAID eller havde en kontraindikation mod NSAID.

Treogtredive (18%) patienter fik samtidig behandling med sygdomsmodificerende anti-reumatiske lægemidler, og 146 (79%) patienter fik NSAID ved *baseline*. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne fik adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge i op til yderligere 144 uger. Resultaterne i uge 12 viste statistisk signifikante forbedringer på tegn og symptomer på aktiv non-radiografisk aksial spondyloarthritis hos patienter i behandling med adalimumab sammenlignet med placebo (Tabel 9).

Tabel 9. Respons på effektmål i placebo-kontrolleret Aksial SpA-Studie

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

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gennemsnitlig ændring fra *baseline*

^e n = 91 placebo og n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 placebo and n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

***, **, * Statistisk signifikant ved henholdsvis p < 0,001, < 0,01 og < 0,05 for alle sammenligninger mellem adalimumab og placebo

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

Hæmning af inflammation

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

Livskvalitet og fysisk funktion

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

Psoriasisartrit

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

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

Tabel 10. ACR-respons i placebokontrollerede psoriasisartrit-studier (procentdel af patienter)

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

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

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

N/A ikke relevant

ACR-respons i PsA-studie I var det samme med og uden methotrexat. ACR-respons blev opretholdt i det åbne forlængelsesstudie i op til 136 uger.

De radiografiske forandringer blev evalueret i psoriasisartrit-studierne. Der blev taget røntgenbilleder af hænder, håndled og fødder ved *baseline* og uge 24 i den dobbeltblindede periode, hvor patienterne fik adalimumab eller placebo, og ved uge 48, hvor alle patienterne fik åben adalimumab. Der blev anvendt en modificeret Total Sharp-score (mTSS), som medtog distale interfalangealled (dvs. ikke identisk med den TSS, som anvendes ved reumatoid arthritis).

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

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

Plaque-psoriasis hos voksne

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

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

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

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

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

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

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

^a Procent af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation

^b $p < 0,001$, adalimumab *versus* Placebo

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 108 n (%)
$\geq$ 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: <i>Clear/minimal</i>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab *versus* placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab *versus* methotrexat

^c $p < 0,01$ adalimumab *versus* placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab *versus* methotrexat

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

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

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

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

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

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

I psoriasis-studie IV blev adalimumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med placebo hos 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en initialdosis på 80 mg adalimumab efterfulgt af 40 mg hver anden uge (første gang 1 uge efter initialdosis) eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben behandling med adalimumab i yderligere 26 uger. Vurderinger af neglepsoriasis omfattede *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se tabel 13). Adalimumab udviste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellige grader af involvering af hud (BSA $\geq$ 10% [60% af patienterne] og BSA < 10% og $\geq$ 5% [40% af patienterne]).

Tabel 13 Ps-studie IV - effektresultater ved uge 16, 26 og 52

Endepunkt	Uge 16 Placebokontrolleret		Uge 26 Placebokontrolleret		Uge 52 Åbent
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F <i>clear/minimal</i> og $\geq$ 2 grader forbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procent ændring i <i>Total Fingernail</i> NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

Adalimumab-behandlede patienter viste statistisk signifikante forbedringer i DLQI ved uge 26 sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

Tabel 14. Effektræsultater 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: <i>clear/minimal</i> ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

Hidrosadenitis suppurativa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studier og et åbent forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS), som var intolerante, havde en kontraindikation eller et utilstrækkeligt respons på mindst 3 måneders forsøg med systemisk antibiotikabehandling. Patienterne i HS-I og HS-II 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 i 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 igen 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 i 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* oral antibiotikabehandling under studiet. Efter 12 ugers behandling blev patienterne, som havde fået adalimumab i periode A, randomiseret igen i periode B til 1 af 3 behandlingsgrupper (adalimumab 40 mg hver uge, adalimumab 40 mg hver anden uge eller placebo fra uge 12 til uge 35). Patienter, som var randomiseret til placebo i periode A, blev tildelt placebo i periode B.

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

Klinisk respons

Reduktion af inflammatoriske læsioner og forebyggelse af forværring af abscesser og suppurerende fistler blev evalueret ved hjælp af ”*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*” (HiSCR; mindst 50% reduktion i det totale antal abscesser og inflammatoriske noduli og uden stigning i antallet af abscesser og antallet af 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 højere andel af patienterne, som fik behandling med adalimumab sammenlignet med placebo, opnåede HiSCR ved uge 12. En signifikant højere andel af patienterne i HS-II-studie oplevede et klinisk relevant fald i HS-relateret hudsmerte (se tabel 15) ved uge 12. Patienter i behandling med adalimumab havde signifikant lavere risiko for opblussen af sygdom i de første 12 ugers behandling.

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

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentlig	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentlig
<i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Respons</i> (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 versus placebo

^a Blandt alle randomiserede patienter

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

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

Ved uge 12 blev der påvist større forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebo i hud-specifik sundhedsrelateret livskvalitet målt ved ”*Dermatology Life Quality Index*“ (DLQI; HS-studie I og II), den globale patienttilfredshed med lægemiddelbehandlingen målt ved ”*Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*” (TSQM; HS-studie I og II) og fysisk helbred målt ved ”*physical component summary score*” af SF-36 (HS-studie I).

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

Tabel 16. Andel af patienter^a, som opnår HiSCR^b ved uge 24 og 36 efter nytildeling af behandling ved uge 12 (fra ugentlig adalimumab)

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

^a Patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling

^b Patienter, som opfylder protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, var forpligtet til at udgå af studierne og blev optalt som non-respondere

Blandt patienter, som var minimum delvise respondere ved uge 12, og som fik løbende ugentlig adalimumab-behandling, var HiSCR-raten 68,3% ved uge 48 og 65,1% ved uge 96. Langtidsbehandling 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 lignende niveauer, som der blev observeret før behandlingsafbrydelse (56,0 %).

Crohns sygdom hos voksne

Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i randomiserede, dobbelt-blind, placebo-kontrollerede studier med over 1.500 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (Crohns sygdoms- aktivitetsindeks (CDAI) ≥ 220 og ≤ 450). Samtidige faste doser af aminosalicylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende midler var tilladt, og 80 % af patienterne fortsatte med at få mindst et af disse lægemidler.

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

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

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

Tabel 17. Induktion af klinisk remission og respons (procent af patienterne)

	CD-Studie I: Infliximab naive patienter			CD-Studie II: Infliximab erfarne patienter	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 59
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 18. Raterne for klinisk remission forblev forholdvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

Tabel 18. Vedligeholdelse af klinisk remission og respons (procent af patienterne)

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

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

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

^a Af dem som fik kortikosteroider ved *baseline*

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

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

Livskvalitet

I CD-studie I og CD-studie II blev der i uge 4 opnået statistisk signifikante forbedringer i total score i det sygdoms-specifikke tarmsygdoms-spørgeskema (IBDQ) hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Crohns sygdom hos børn

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

Alle patienter fik åben induktionsbehandling med doser baseret på deres *baseline*-legemsvægt: henholdsvis 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2 til patienter ≥ 40 kg og 80 mg henh. 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 19.

Tabel 19. Vedligeholdelsesregimen

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

Effekt-resultater

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

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra *baseline*) er vist i tabel 20. Raten for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i tabel 21.

Tabel 20. Pædiatrisk CD-studie PCDAI klinisk remission og respons

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

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

Tabel 21. Pædiatrisk CD-studie Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler

	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge	Lav-dosis 20/10 mg hver anden uge	P-værdi¹
Seponering af kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uge 26	84,8%	65,8%	0,066
Uge 52	69,7%	60,5%	0,420
Seponering af immunomodulerende-midler²	N = 60	N = 57	
Uge 52	30,0%	29,8%	0,983
Remission af fistler³	N = 15	N = 21	
Uge 26	46,7%	38,1%	0,608
Uge 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-værdi for sammeligning af standard-dosis *versus* lav-dosis

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

Sikkerhed og effekt af gentagne doser af adalimumab blev undersøgt hos voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12 med endoskopi-subscore på 2 til 3) i randomiserede, dobbeltblinde placebo-kontrollerede studier.

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

I studie UC-II fik 248 patienter 160 mg adalimumab i uge 0, 80 mg i uge 2 og derefter 40 mg hver anden uge. 246 patienter fik placebo. De kliniske resultater blev vurderet for induktion af remission i uge 8 og for vedligeholdelse af remission i uge 52.

I forhold til placebo opnåede en statistisk signifikant større procentdel af de patienter, der blev induceret med 160/80 mg adalimumab, klinisk remission i uge 8 (studie UC-I: henholdsvis 18 % og 9 %, $p=0,031$; studie UC-II: henholdsvis 17 % og 9 %, $p=0,019$). I studie UC-II var 21/41 (51 %) af de adalimumab-behandlede patienter, der var i remission i uge 8, også i remission i uge 52.

Resultater fra den samlede UC-II studiespopulation er vist i tabel 22.

Tabel 22. Respons, remission og slimhindeheling i studie UC-II (Procent patienter)

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

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

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

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

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

^a Af de patienter, der fik steroid ved *baseline*

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

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

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

Indlæggelser

I løbet af 52 uger i studierne UC-I og UC-II blev der observeret lavere forekomst af indlæggelser forårsaget af enhver årsag samt UC-relaterede indlæggelser i adalimumab-behandlingsarmen sammenlignet med placebo-armen. Antallet af indlæggelser forårsaget af enhver årsag var 0,18 pr. patientår *versus* 0,26 pr. patientår i placebogruppen, og de tilsvarende tal for UC-relaterede indlæggelser var 0,12 pr. patientår *versus* 0,22 pr. patientår.

Livskvalitet

I studie UC-II resulterede behandling med adalimumab i forbedringer i score i det tarmsygdoms-specifikke -spørgeskema (IBDQ).

Uveitis

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

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

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

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

Klinisk Respons

Resultaterne i begge studier viste en statistisk signifikant reduktion i risikoen for behandlingssvigt hos patienter behandlet med adalimumab *versus* patienter, som fik placebo (se tabel 23). Begge studier viste en tidlig og vedvarende effekt af adalimumab på tid til behandlingssvigt *versus* placebo (se figur 1).

Tabel 23. Tid til behandlingssvigt i studie UV I og UV II

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

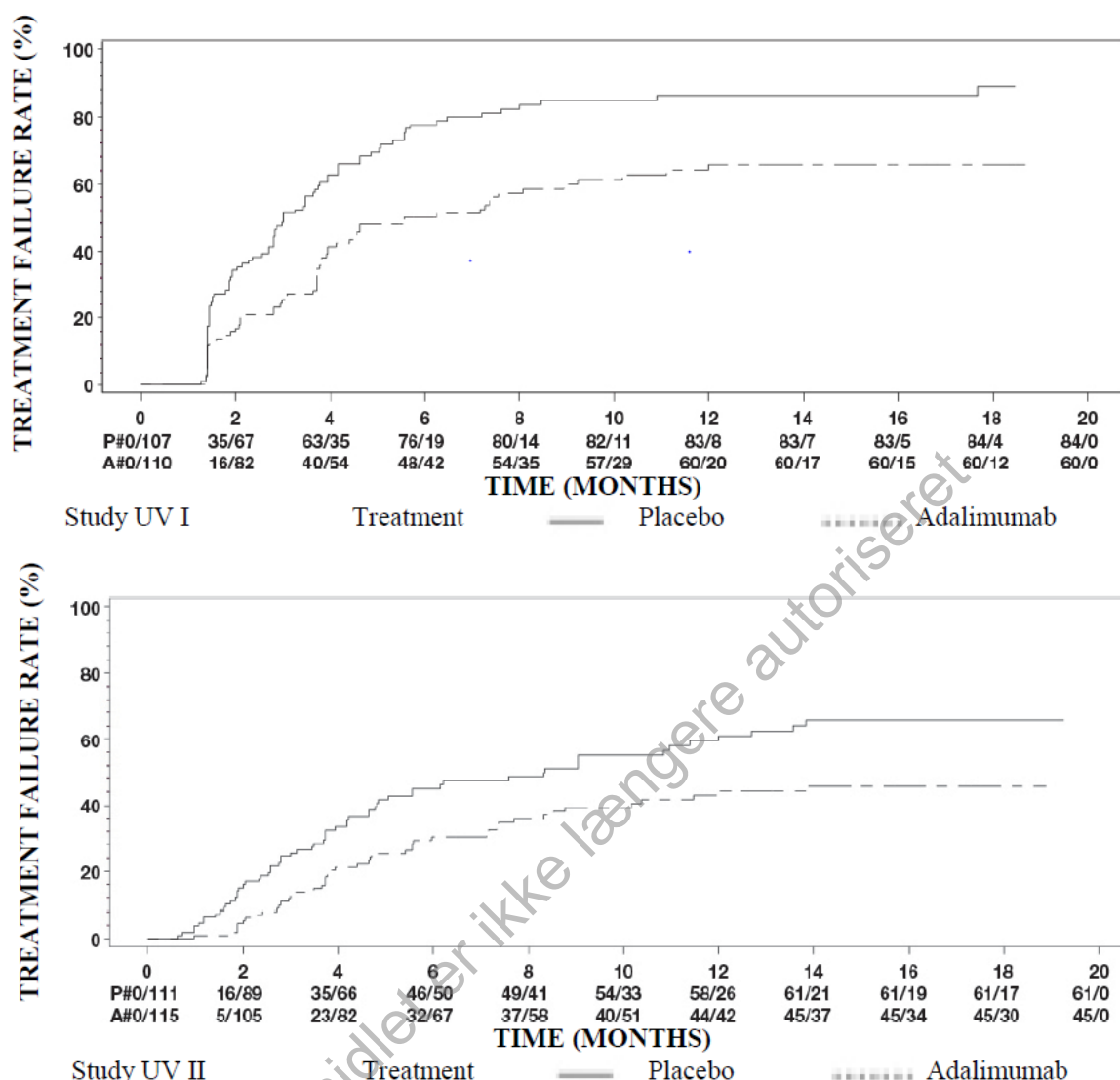
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censored på tidspunktet for frafald.

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

^b 2-sidet p-værdi fra log rank test.

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

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



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

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

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

Livskvalitet

I begge kliniske studier blev patient-rapporterede oplysninger om synsrelateret funktion målt ved anvendelse af NEI VFQ-25. Adalimumab havde numerisk en fordel ved de fleste af underscorerne med

statistisk signifikante gennemsnitlige forskelle i generelt syn, okulær smerte, nærsyn, mental sundhed og totalscore i studie UV I og for generelt syn og mental sundhed i Studie UV II. For synsrelaterede effekter havde adalimumab ikke numerisk en fordel ved farvesyn i Studie UV I og ved farvesyn, langsyn og nærsyn i studie UV II.

Immunogenicitet

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med adalimumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa og non-infektøs uveitis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og distribution

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

Efter subkutan administration af 40 mg adalimumab hver anden uge hos voksne patienter med reumatoid artrit (RA) var middel *steady state*-koncentrationerne 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 doser på 20, 40 og 80 mg ved subkutan dosering hver anden uge og hver uge.

Efter administration af 24 mg/m² (op til maksimalt 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med entesopati-relateret artrit i alderen 6 til 17 år var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration 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.

Hos voksne patienter med psoriasis var den gennemsnitlige dal-koncentration af adalimumab *steady state* 5 µg/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 patienter med hidrosadenitis suppurativa blev der med en dosis på 160 mg adalimumab i uge 0 efterfulgt af 80 mg ved uge 2 opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 7 til 8 µg/ml ved uge 2 og uge 4. Den gennemsnitlige dal-koncentration ved *steady state* var ca. 8 til 10 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg hver uge fra uge 12 frem til og med uge 36.

Hos patienter med Crohns sygdom blev der 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 µg/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 µg/ml i

induktionsperioden. Gennemsnitlige dal-niveauer på omtrent 7 µg/ml ved *steady state* blev set hos patienter med Crohns sygdom, som fik vedligeholdelsesdosis på 40 mg adalimumab hver anden uge.

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var åben-label adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer ($\pm$ SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var $15,7 \pm 6,6$ 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 blev på deres randomiserede behandling, var den gennemsnitlige dal-koncentration ($\pm$ SD) af adalimumab $9,5 \pm 5,6$ µg/ml for standard-dosis-gruppen og $3,5 \pm 2,2$ µg/ml for lav-dosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serum-koncentration af adalimumab $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg ugentlig) og $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

Hos patienter med colitis ulcerosa gav en startdosis på 160 mg 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.

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

Elimination

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

Nedsat lever- og nyrefunktion

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Iseddike
Sucrose
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,4 ml opløsning i fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med stempelprop (brombutylgummi) og kanyle af rustfrit stål med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer). Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex) (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelser med én fyldt injektionssprøjte.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,8 ml opløsning i fyldt injektionssprøjte (type 1-glas) med stempelprop (brombutylgummi) og kanyle af rustfrit stål med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer). Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex) (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelser med én, to, fire og seks fyldte injektionssprøjter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

0,8 ml opløsning, injektionsvæske, i fyldt pen, der bruges af patienten selv, med en fyldt injektionssprøjte (type 1-glas). Pennen er en håndholdt injektionsanordning til engangsbrug. Den fyldte pens kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex) (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelser med én, to, fire og seks fyldte penne.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Indlægssedlen indeholder detaljerede instruktioner til anvendelsen.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/16/1163/001 – pakning med 1

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/16/1163/002 – pakning med 1

EU/1/16/1163/003 – pakning med 2

EU/1/16/1163/004 – pakning med 4

EU/1/16/1163/005 – pakning med 6

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/16/1163/006 – pakning med 1

EU/1/16/1163/007 – pakning med 2

EU/1/16/1163/008 – pakning med 4

EU/1/16/1163/009 – pakning med 6

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californien
91320
USA

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Solymbic i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet og det kontrollerede distributionsprogram, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at nedenstående undervisningsmateriale stilles til rådighed for/udleveres til alle sundhedsmedarbejdere, der forventes at ordinere Solymbic, i hvert medlemsland, hvor Solymbic markedsføres:

- Undervisningsmateriale til læger
- Patientinformationspakke

Undervisningsmaterialet til læger skal indeholde:

- Produktresuméet
- Vejledning til sundhedspersonale
- Patientkort

Vejledningen til sundhedspersonale skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Relevant information om de sikkerhedsmæssige problemer med alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner; hjerterinsufficiens; demyeliniserende sygdomme; maligniteter, der skal tages hånd om med de yderligere risikominimeringsforanstaltninger (fx alvorlighed, sværhedsgrad, hyppighed, tid indtil indtræden, bivirkningens reversibilitet).

Patientkortet skal indeholde følgende hovedpunkter:

- En advarsel til det sundhedspersonale, der på et vilkårligt tidspunkt måtte behandle patienten (også i akutte tilfælde), om, at patienten får Solymbic.
- Information om, at behandling med Solymbic kan forhøje den potentielle risiko for alvorlige infektioner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infektioner; hjerterinsufficiens; demyeliniserende sygdomme; maligniteter.
- Information om tegn eller symptomer på de sikkerhedsmæssige problemer og om, hvornår man skal søge læge.
- Den ordinerende læges kontaktoplysninger.

Patientinformationspakken skal indeholde:

- Indlægssedlen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddike, sucrose, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Må ikke omrystes.
Opbevares i den originale 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1163/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 20 mg injektionssprøjte

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SOLYMBIC 20 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,4 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke lægemiddelautoriseret

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

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddike, sucrose, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt injektionssprøjte.

2 fyldte injektionssprøjter.

4 fyldte injektionssprøjter.

6 fyldte injektionssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Må ikke omrystes.
Opbevares i den originale 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1163/002 pakning med 1
EU/1/16/1163/003 pakning med 2
EU/1/16/1163/004 pakning med 4
EU/1/16/1163/005 pakning med 6

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg injektionssprøjte

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SOLYMBIC 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,8 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke lægemiddelautoriseret

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

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddike, sucrose, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 SureClick fyldt pen.

2 SureClick fyldte penne.

4 SureClick fyldte penne.

6 SureClick fyldte penne.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Må ikke omrystes.
Opbevares i den originale 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**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1163/006 pakning med 1
EU/1/16/1163/007 pakning med 2
EU/1/16/1163/008 pakning med 4
EU/1/16/1163/009 pakning med 6

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg pen

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:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SOLYMBIC 40 mg injektion
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,8 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke lægemidlet autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

SOLYMBIC 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte **SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte** adalimumab

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med SOLYMBIC. Opbevar patientkortet på dig.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret SOLYMBIC til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

SOLYMBIC indeholder det aktive stof adalimumab, et selektivt immunsupprimerende stof.

SOLYMBIC er beregnet til behandling af reumatoid arthritis, entesopati-relateret arthritis hos børn i alderen 6-17 år, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisarthritis, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, pædiatrisk psoriasis (patienter, der vejer enten 23-28 kg eller 47 kg og derover), Crohns sygdom hos voksne og børn, colitis ulcerosa og ikke-infektøs uveitis, som påvirker bageste del af øjet. Det er et lægemiddel, der reducerer disse sygdommes inflammatoriske proces. Det aktive stof, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof, der er fremstillet ved dyrkning i celler. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender andre unikke proteiner og bindes til disse.

Adalimumab bindes til et specifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF α), som er til stede i øget mængde ved ledbetændelsessygdomme som reumatoid arthritis, entesopati-relateret arthritis, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, psoriasisarthritis, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og ikke-infektøs uveitis, som påvirker bageste del af øjet.

Reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis er en betændelsessygdom i leddene.

SOLYMBIC bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil du evt først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få SOLYMBIC til behandling af din reumatoide artrit.

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

SOLYMBIC nedsætter hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

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

Entesopati-relateret artrit

Entesopati-relateret artrit er en sygdom med betændelseslignende (inflammatoriske) reaktioner i leddene.

SOLYMBIC bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6-17 år. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få SOLYMBIC til behandling af din entesopati-relaterede artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i rygsøjlen.

SOLYMBIC bruges til at behandle ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få SOLYMBIC for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

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

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

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også ramme neglene, så de smuldrer, fortykkes og løfter sig fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

SOLYMBIC bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. SOLYMBIC bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge, der vejer enten 23 til 28 kg eller 47 kg eller derover, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa

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

SOLYMBIC bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne. SOLYMBIC kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen.

Crohns sygdom hos voksne og børn

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

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

Colitis ulcerosa

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

SOLYMBIC bruges til at behandle colitis ulcerosa hos voksne. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få SOLYMBIC for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektøs uveitis, som påvirker den bagerste del af øjet

Ikke- infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. SOLYMBIC bruges til at behandle voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet. Inflammationen fører til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). SOLYMBIC virker ved at reducere denne inflammation.

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

Tag ikke SOLYMBIC:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager SOLYMBIC.

- Hvis du oplever allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere SOLYMBIC, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.
- Hvis du har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge SOLYMBIC. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

- Infektioner kan opstå lettere under behandling med SOLYMBIC. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er svækket. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre opportunistiske infektioner og sepsis, som i sjældne tilfælde kan være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med SOLYMBIC.
- 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 SOLYMBIC påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie, relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.
- Rådfør dig med din læge, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomyse eller blastomykose er endemisk.
- Rådfør dig med lægen, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. SOLYMBIC kan forårsage reaktivering af HBV hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immun-systemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager SOLYMBIC. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion mens du er i behandling med SOLYMBIC. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.
- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager SOLYMBIC. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.
- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom som dissemineret sklerose vil din læge afgøre om du skal have eller fortsætte med at få SOLYMBIC. Fortæl straks din læge, hvis du oplever ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følseløshed eller en snurrende følelse et sted i kroppen.
- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under SOLYMBIC-behandling. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn føres a jour, hvad angår vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for vaccinationer, før behandlingen med SOLYMBIC indledes. Hvis du har fået SOLYMBIC, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik SOLYMBIC under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med SOLYMBIC, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt.
- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.
- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer (en type kræft, som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en type kræft) som påvirker blod og knoglemarv). Når du tager SOLYMBIC, kan din risiko for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig undertype af lymfom hos nogle 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 SOLYMBIC. Derudover er der set tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Af hensyn til sporbarheden af dette lægemiddel bør din læge eller apotekspersonalet registrere handelsnavnet og lotnummeret på det produkt, du har fået, i din patientjournal. Du kan også overveje selv at skrive disse oplysninger ned for det tilfælde, at du i fremtiden bliver bedt om dem.

Børn og unge

- Vaccinationer: hvis det er muligt, skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med SOLYMBIC startes.
- Brug ikke injektionssprøjten med 20 mg eller 40 mg, hvis en anden dosis end 20 mg eller 40 mg er anbefalet.

Brug af anden medicin sammen med SOLYMBIC

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

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

Du bør ikke tage SOLYMBIC sammen med medicin, der indeholder det aktive stof anakinra eller abatacept. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

Virkingen af SOLYMBIC hos gravide er ikke kendt, hvorfor SOLYMBIC ikke anbefales til gravide. Du rådes til at undgå at blive gravid og til at bruge passende prævention under behandling med SOLYMBIC og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med SOLYMBIC. Hvis du bliver gravid, skal du kontakte din læge.

Det vides ikke, om SOLYMBIC passerer over i mælk.

Hvis du ammer, bør du ophøre med at amme under SOLYMBIC-behandling og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med SOLYMBIC. Hvis du har fået SOLYMBIC, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik SOLYMBIC under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information, se afsnittet om vacciner).

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager SOLYMBIC.

Trafik-og arbejdssikkerhed

SOLYMBIC kan påvirke din evne til at færdes i trafikken, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelser og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt, efter, at SOLYMBIC er taget.

SOLYMBIC indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml dosis. Dvs. at det stort set er 'natriumfrit'.

3. Sådan skal du tage SOLYMBIC

Tag altid SOLYMBIC nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Voksne med reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

SOLYMBIC injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid artrit, ankyloserende spondylitis aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisartrit er 40 mg hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid artrit, kan du fortsætte med methotrexat under behandling med SOLYMBIC. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan SOLYMBIC anvendes alene.

Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din SOLYMBIC-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg hver uge.

Børn med entesopati-relateret artrit

Den anbefalede SOLYMBIC-dosis til børn i alderen 6-17 år med entesopati-relateret artrit afhænger af barnets højde og vægt. Lægen vil fortælle dig den korrekte dosis.

Voksne med psoriasis

Den anbefalede dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere SOLYMBIC så længe, din læge har fortalt dig. Afhængigt af dit respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge.

Børn og unge med plaque psoriasis

Den anbefalede SOLYMBIC-dosis til patienter med plaque-psoriasis i alderen 4 til 17 år afhænger af barnets vægt. SOLYMBIC må kun bruges til patienter, der vejer enten 23-28 kg eller mindst 47 kg. Lægen vil fortælle dig den korrekte dosis.

Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Startdosis ved hidrosadenitis suppurativa er sædvanligvis 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på en dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med 40 mg hver uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Voksne med Crohns sygdom

Startdosis for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på en dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere, og derefter 40 mg hver anden uge. Afhængigt af dit respons, kan din læge forøge dosis til 40 mg hver uge.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge, som vejer mindre end 40 kg:

Den sædvanlige startdosis er 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner samme dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Afhængigt af dit barns respons kan lægen øge dosis til 20 mg hver uge.

Børn og unge, som vejer 40 kg eller mere:

Den sædvanlige startdosis er 80 mg efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner samme dag eller to 40 mg-injektioner på to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Afhængigt af dit barns respons kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge.

Voksne med colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis SOLYMBIC til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg i starten (dosen kan gives som fire 40 mg-injektioner på en dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg 2 uger senere og derefter 40 mg hver anden uge. Afhængigt af dit respons kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge.

Voksne med ikke-infektøs uveitis

Den normale dosis for voksne med ikke-infektøs uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere SOLYMBIC så længe din læge har sagt.

Ved ikke-infektøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager SOLYMBIC. SOLYMBIC kan også anvendes alene.

Metode og indgivelsesvej

SOLYMBIC indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Hvis du har taget for meget SOLYMBIC

Hvis du ved en fejltagelse injicerer SOLYMBIC hyppigere end forskrevet af lægen eller apoteket, bør du kontakte lægen eller apoteket og fortælle ham/hende, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra dette lægemiddel med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage SOLYMBIC

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

Hvis du holder op med at tage SOLYMBIC

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

Hvis du har yderligere spørgsmål til anvendelsen af dette lægemiddel, skal du spørge din læge eller apotek.

4. Bivirkninger

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

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

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

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

- tegn på infektion, såsom feber, følelse af sygdom, sår, tandproblemer eller smerter ved vandladning,
- følelse af svaghed eller træthed,
- hoste,
- snurren og prikken,
- følelsesløshed,
- dobbeltsyn,
- svaghed i arme og ben,
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele,

- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme så som vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed.

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

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

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

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

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza),
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedsild),
- øreinfektioner,
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår),
- infektioner i kønsvejene,
- urinvejsinfektion,
- svampeinfektioner,
- ledinfektioner,
- godartede svulster,
- hudkræft,
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi),
- dehydrering (væskemangel),
- humørsvingninger (inklusive depression),
- angst,
- søvnbesvær,
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed,
- migræne,
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter),
- synsforstyrrelser,
- betændelse i øjet,
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne,
- vertigo (fornemmelse af at snurre rundt),
- fornemmelse af hurtige hjerteslag,
- højt blodtryk,
- rødmen,
- blodansamling,
- hoste,
- astma,
- kortåndethed,
- blødning i tarmen,
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand),
- syreflukssygdom,
- Sjøgrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund),
- kløe,
- kløende udslæt,
- blå mærker,
- inflammation i huden (såsom eksem),
- fingernegle og tånegle knækker,

- øget svedtendens,
- hårtab,
- nye udbrud eller forværring af psoriasis,
- muskelspasmer,
- blod i urinen,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem,
- feber,
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker,
- forringet sårheling.

Ikke almindelige bivirkninger (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,
- slagtilfælde,
- dobbeltsyn,
- høretab, summen for ørerne,
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag,
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler,
- hjertetilfælde,
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar,
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation),
- blodprop i lungerne (lungeemboli),
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion),
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen,
- synkebesvær,
- hævelse i ansigtet,
- inflammation i galdeblæren, galdesten,
- fedtholdig lever,
- nattesved,
- ar,
- unormale muskelssvigt,
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer),
- søvnafbrydelser,
- impotens,
- inflammationer.

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

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

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

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

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

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

- nedsat antal af hvide blodlegemer,
- nedsat antal af røde blodlegemer,
- forhøjede lipider i blodet,
- forhøjede leverenzymmer.

Almindelige bivirkninger (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.

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

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- leversvigt.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke SOLYMBIC efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

En enkelt SOLYMBIC fyldt injektionssprøjte kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i en periode på højst 14 dage. Den fyldte injektionssprøjte skal være beskyttet mod lys og kasseres, hvis den ikke er brugt inden for de 14 dage.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SOLYMBIC indeholder

- Aktivt stof: adalimumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg adalimumab i 0,4 ml opløsning eller 40 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: iseddike, sucrose, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

SOLYMBIC er en klar og farveløs til lysegul opløsning.

Hver pakning indeholder 1 20 mg fyldt injektionssprøjte til engangsbrug (med gul stempelstang). Hver pakning indeholder 1, 2, 4 eller 6 40 mg fyldte injektionssprøjter til engangsbrug (med blå stempelstang).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Fremstiller

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

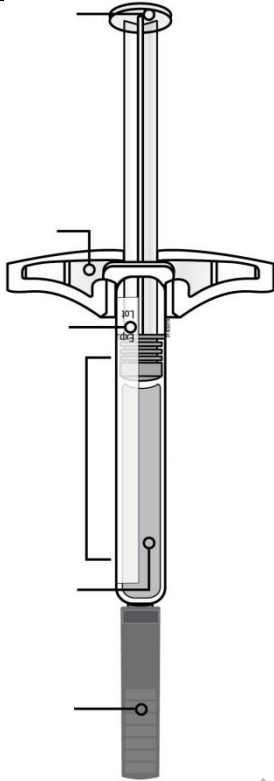
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

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> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.dkma.dk>.

Instruktioner til anvendelsen:
 SOLYMBIC fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
 Til subkutan anvendelse

Guide til sprøjtedelene			
Inden brug		Efter brug	
Stempelstang		Brugt stempelstang	
Fingergreb		Fingergreb	
Etiket og udløbsdato		Etiket og udløbsdato	
Sprøjtehus		Brugt sprøjtehus	
Medicin		Brugt kanyle	
Kanylehætte på		Kanylehætte af	
Vigtigt: Kanylen er indeni			

Vigtigt

Læs disse vigtige oplysninger, inden du bruger en SOLYMBIC fyldt injektionssprøjte:

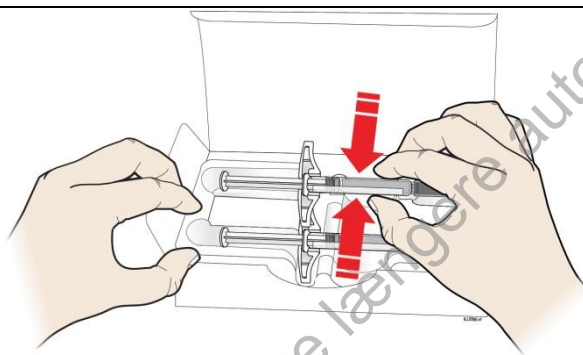
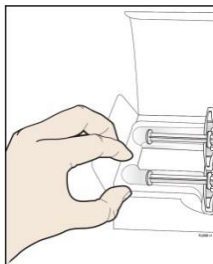
Anvendelse af SOLYMBIC fyldte injektionssprøjter

- Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give injektionen, medmindre du eller din plejer har fået undervisning i det.
- Brug **ikke** en fyldt injektionssprøjte, hvis den har været tabt på en hård flade. Dele af injektionssprøjten kan være ødelagt, også selvom du ikke kan se noget brud. Brug en ny SOLYMBIC fyldt injektionssprøjte.
- Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi, der indeholder latex. Fortæl det til din læge, hvis du er allergisk over for latex.

Trin 1: Forbered dig

- A.** Tag det antal SOLYMBIC fyldte injektionssprøjter, du skal bruge, ud af pakningen.

Tag fat i sprøjtehuset for at få sprøjten ud af bakken.



Sæt en finger på kanten af bakken for at holde bakken fast, mens du tager sprøjten ud.

Tag fat her

Læg den originale pakning med eventuelle ubrugte injektionssprøjter i køleskabet igen.

Af hensyn til din sikkerhed:

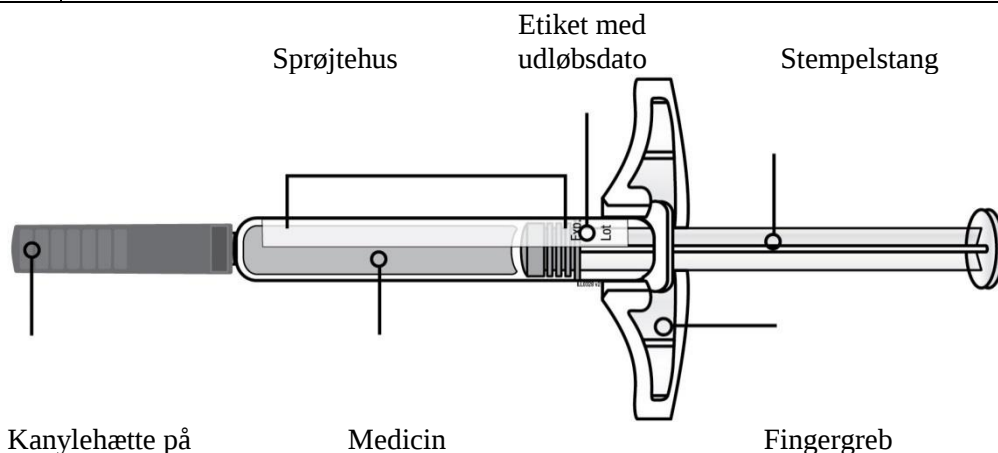
- Tag **ikke** fat i stempelstangen.
- Tag **ikke** fat i kanylehætten.
- Tag **ikke** kanylehætten af, før du er klar til at give injektionen.
- Fjern **ikke** fingergrebet. Det er en del af sprøjten.

For at injektionen skal være mere behagelig, kan du tage injektionssprøjten ud og opbevare den ved stuetemperatur **15 til 30** minutter inden injektionen.

- Læg **ikke** sprøjten i køleskabet igen, når den først har opnået stuetemperatur.
- Forsøg **ikke** at opvarme sprøjten ved hjælp af en varmekilde, for eksempel varmt vand eller mikrobølgeovn.
- Lad **ikke** sprøjten ligge i direkte sollys.
- Ryst **ikke** sprøjten.

Vigtigt: Hold altid på den fyldte injektionssprøjte ved at tage fat i sprøjtehuset.

B. Kontrollér den fyldte injektionssprøjte.



Hold altid på injektionssprøjten ved at tage fat i sprøjtehuset.

Kontrollér, at medicinen i sprøjten er klar og farveløs til lysegul.

- Brug **ikke** sprøjten, hvis:
 - Medicinen er grumset eller misfarvet eller indeholder flager eller partikler.
 - En eller flere dele ser ud til at være revnede eller ødelagte.
 - Kanylehætten mangler eller sidder ikke ordentligt på.
 - Udløbsdatoen, der er trykt på etiketten, er passeret.

Brug i alle disse tilfælde en ny injektionssprøjte.

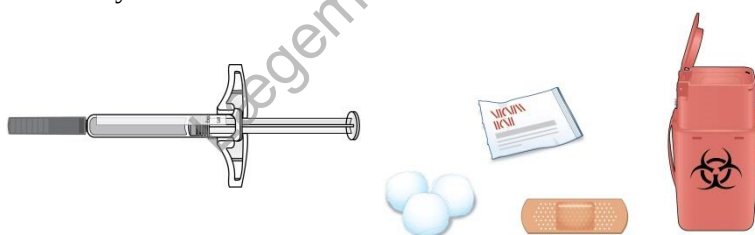
C. Saml alle de materialer, du skal bruge til injektionen (injektionerne).

Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand.

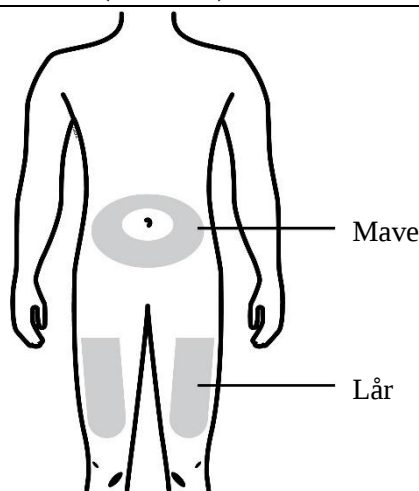
Læg en ny, fyldt injektionssprøjte klar på en ren overflade med god belysning.

Du skal også bruge disse materialer, som ikke følger med i pakningen:

- Alkoholvædede servietter
- En tot vat eller en gazetampon
- Plaster
- Kanylebøtte



D. Forbered og afrens injektionsstedet (-stederne).



Du kan bruge:

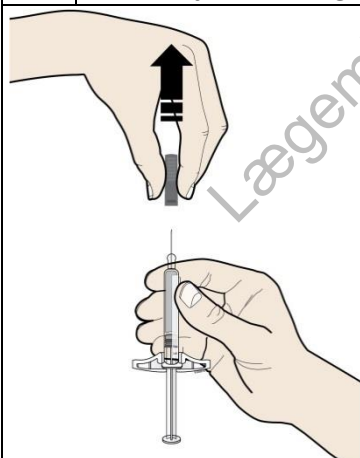
- Låret
- Maven – bortset fra et område på 5 cm omkring navlen

Rens injektionsstedet med en alkoholvædet serviet. Lad huden tørre.

- Rør **ikke** dette sted igen, før du giver injektionen.
- Hvis du ønsker at bruge samme injektionssted, så sørg for, at det ikke er nøjagtigt samme sted som ved sidste injektion.
 - Injicer **ikke** i områder, hvor huden er øm, rød eller hård eller har blå mærker. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.
- Hvis du har psoriasis, skal du undgå at injicere direkte ind i hævede, tykke, røde eller skællende hudpletter eller hudskader.

Trin 2: Vær parat

E. Træk kanylehætten lige af og væk fra kroppen, når du er klar til at give injektionen.

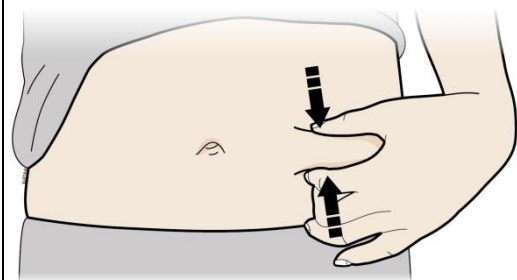


Det er normalt, at man kan se en dråbe medicin i enden af kanylen.

- Kanylehætten må **ikke** snos eller bøjes.
- Sæt **ikke** kanylehætten på injektionssprøjten igen.
- Tag **ikke** kanylehætten af injektionssprøjten, før du er klar til at give injektionen.

Vigtigt: Smid kanylehætten i kanylebøtten.

- F.** Klem sammen om injektionsstedet, så der dannes et fast underlag.

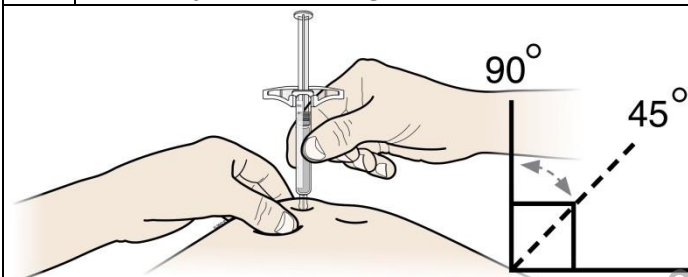


Klem huden godt sammen mellem din tommeltot og fingre, så der dannes et cirka 5 cm bredt område.

Vigtigt: Hold huden klemmt sammen, mens du injicerer.

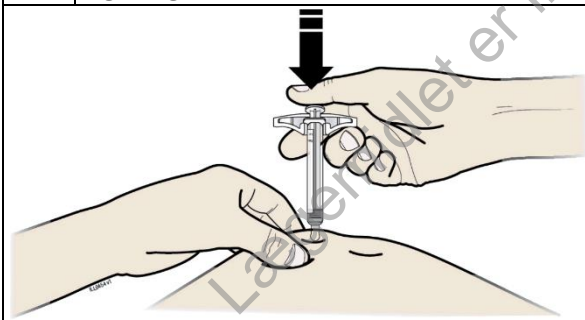
Trin 3: Injicér

- G.** Bliv ved med at klemme sammen. Før kanylen ind i huden med en vinkel på 45 til 90 grader, mens kanylehætten er taget af.

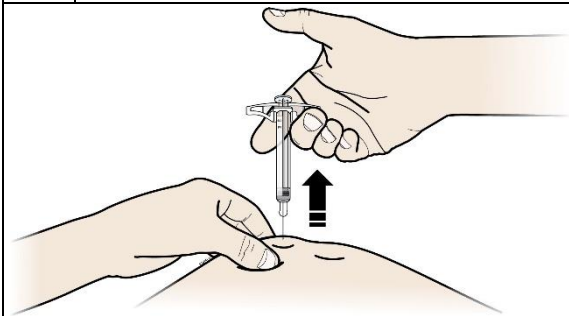


Sæt **ikke** din finger på stempelstangen, mens du fører kanylen ind.

- H.** Skub stempelstangen hele vejen ind med et langsomt og konstant tryk, indtil den ikke bevæger sig længere.



- I.** Fjern din tommeltot, når du er færdig, og løft forsigtigt injektionssprøjten væk fra huden.



Trin 4: Afslut

J. Kassér den brugte injektionssprøjte og kanylehætten.



- Genbrug **ikke** den brugte injektionssprøjte.
- Brug **ikke** eventuel resterende medicin, der er tilovers i den brugte injektionssprøjte.
- Læg den brugte SOLYMBIC-sprøjte i en kanylebøtte straks efter brug. Smid **ikke** sprøjten ud sammen med husholdningsaffaldet.
- Tal med din læge eller apotekspersonalet om korrekt bortskaffelse. Der kan være lokale retningslinjer for bortskaffelse.
- Injektionssprøjten og kanylebøtten må **ikke** smides til genbrug eller kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

Vigtigt: Opbevar altid kanylebøtten utilgængeligt for børn.

K. Undersøg injektionsstedet.

Tryk en tot vat eller en gazetampon ned på injektionsstedet, hvis der er blod. Gnid **ikke** på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et plaster på.

Indlægsseddel: Information til brugeren

SOLYMBIC 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen adalimumab

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

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et patientkort, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med SOLYMBIC. Opbevar patientkortet på dig.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret SOLYMBIC til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

SOLYMBIC indeholder det aktive stof adalimumab, et selektivt immunsupprimerende stof.

SOLYMBIC er beregnet til behandling af reumatoid arthritis, entesopati-relateret arthritis hos børn i alderen 6-17 år, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS, psoriasisarthritis, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, pædiatrisk psoriasis (patienter, der vejer enten 23-28 kg eller 47 kg og derover), Crohns sygdom hos voksne og børn, colitis ulcerosa og ikke-infektøs uveitis som påvirker bageste del af øjet. Det er et lægemiddel, der reducerer disse sygdommes inflammatoriske proces. Det aktive stof, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof, der er fremstillet ved dyrkning i celler. Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender andre unikke proteiner og bindes til disse.

Adalimumab bindes til et specifikt protein (tumornekrosefaktor eller TNF α), som er til stede i øget mængde ved ledbetændelsessygdomme som reumatoid arthritis, entesopati-relateret arthritis, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, psoriasisarthritis, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og ikke-infektøs uveitis som påvirker bageste del af øjet.

Reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis er en betændelsessygdom i leddene.

SOLYMBIC bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Hvis du har moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit, vil du evt først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, kan du få SOLYMBIC til behandling af din reumatoide artrit.

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

SOLYMBIC nedsætter hastigheden for ødelæggelse af brusk og knogler i leddene forårsaget af sygdommen og at forbedre de fysiske funktioner.

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

Entesopati-relateret artrit

Entesopati-relateret artrit er en sygdom med betændelseslignende (inflammatoriske) reaktioner i leddene.

SOLYMBIC bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos børn og unge i alderen 6-17 år. Du skal først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer tilstrækkeligt godt på disse lægemidler, vil du få SOLYMBIC til behandling af din entesopati-relaterede artrit.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom i rygsøjlen.

SOLYMBIC bruges til at behandle ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Hvis du har ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på denne medicin, kan du få SOLYMBIC for at mindske symptomerne på din sygdom.

Psoriasisartrit

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

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

Plaque-psoriasis hos voksne og børn

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, som forårsager røde, skællende, skorpede pletter på huden dækket med sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også ramme neglene, så de smuldrer, fortykkes og løfter sig fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, som fører til øget produktion af hudceller.

SOLYMBIC bruges til at behandle moderat til alvorlig plaque-psoriasis hos voksne. SOLYMBIC bruges også til at behandle alvorlig plaque-psoriasis hos børn og unge, der vejer enten 23 til 28 kg eller 47 kg eller derover, hos hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidrosadenitis suppurativa

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

SOLYMBIC bruges til at behandle hidrosadenitis suppurativa hos voksne. SOLYMBIC kan nedsætte antallet af knuder og bylder og lindre den smerte, som ofte er forbundet med sygdommen.

Crohns sygdom hos voksne og børn

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

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

Colitis ulcerosa

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

SOLYMBIC bruges til at behandle colitis ulcerosa hos voksne. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få SOLYMBIC for at mindske symptomerne på din sygdom.

Ikke-infektøs uveitis, som påvirker den bagerste del af øjet

Ikke- infektøs uveitis er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom, som påvirker bestemte dele af øjet. SOLYMBIC bruges til at behandle voksne med ikke-infektøs uveitis (regnbuehindebetændelse), som påvirker den bagerste del af øjet. Inflammationen fører til nedsat syn og/eller fluer i øjet (sværm af uklarheder i øjet, som bevæger sig i synsfeltet). SOLYMBIC virker ved at reducere denne inflammation.

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

Tag ikke SOLYMBIC:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager SOLYMBIC:

- Hvis du oplever allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere SOLYMBIC, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.
- Hvis du har en infektion, herunder langvarig eller lokaliseret infektion (f.eks. bensår), bør du kontakte din læge, før du begynder at bruge SOLYMBIC. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

- Infektioner kan opstå lettere under behandling med SOLYMBIC. Risikoen kan stige, hvis din lungefunktion er svækket. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier eller andre opportunistiske infektioner og sepsis, som i sjældne tilfælde kan være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandling med SOLYMBIC.
- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med SOLYMBIC, vil lægen undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med SOLYMBIC påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af din sygdomshistorie, relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit patientkort. Det er meget vigtigt at informere lægen, hvis du nogensinde selv har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med nogen, som havde tuberkulose. Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om du har fået forebyggende behandling mod tuberkulose. Hvis der viser sig symptomer på tuberkulose (vedvarende hoste, vægttab, sløvhed, let feber) eller anden form for infektion under eller efter behandlingen, bør lægen straks informeres.
- Rådfør dig med din læge, hvis du har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner som histoplasmose, kokcidioidomyse eller blastomykose er endemisk.
- Rådfør dig med lægen, hvis du har en sygdomshistorie med gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Fortæl lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, du kan have risiko for at få HBV. Lægen vil teste dig for HBV. SOLYMBIC kan forårsage reaktivering af HBV hos mennesker, der bærer denne virus. I sjældne tilfælde, specielt hvis du tager anden medicin, der undertrykker immun-systemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.
- Hvis du er over 65 år, kan du være mere modtagelig for infektioner, mens du tager SOLYMBIC. Du og din læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion mens du er i behandling med SOLYMBIC. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.
- Hvis du skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at du tager SOLYMBIC. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.
- Hvis du har eller udvikler demyeliniserende sygdom som dissemineret sklerose vil din læge afgøre om du skal have eller fortsætte med at få SOLYMBIC. Fortæl straks din læge, hvis du oplever ændringer i dit syn, svaghed i arme eller ben eller følseløshed eller en snurrende følelse et sted i kroppen.
- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives under SOLYMBIC-behandling. Tal med lægen, før du får nogen form for vaccine. Det anbefales, at børn føres a jour, hvad angår vaccinationer i overensstemmelse med gældende retningslinjer for vaccinationer, før behandlingen med SOLYMBIC indledes. Hvis du har fået SOLYMBIC, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter din sidste dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik SOLYMBIC under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit spædbarn bør vaccineres.

- Hvis du har lettere hjerteinsufficiens og bliver behandlet med SOLYMBIC, skal status for din hjerteinsufficiens følges nøje af din læge. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte din læge øjeblikkeligt.
- Hos nogle patienter vil kroppen ikke producere tilstrækkeligt af de blodlegemer, som hjælper kroppen med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødninger. Hvis du får feber, som ikke vil forsvinde, blå mærker eller bløder meget let eller er meget bleg, skal du omgående henvende dig til din læge. Din læge kan eventuelt beslutte at afbryde behandlingen.
- Der er set meget sjældne tilfælde af visse kræfttyper hos patienter, som tager adalimumab eller andre TNF-hæmmere. Patienter med mere alvorlig reumatoid artrit, som har haft sygdommen i lang tid, kan have øget risiko i forhold til gennemsnittet for at få lymfomer (en type kræft, som påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en type kræft som påvirker blod og knoglemarv). Når du tager SOLYMBIC, kan din risiko for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en alvorlig undertype af lymfom hos nogle 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 SOLYMBIC. Derudover er der set tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager adalimumab. Hvis der kommer nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, skal du fortælle det til din læge.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis du har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med din læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dig.

Den fyldte pens kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Af hensyn til sporbarheden af dette lægemiddel bør din læge eller apotekspersonalet registrere handelsnavnet og lotnummeret på det produkt, du har fået, i din patientjournal. Du kan også overveje selv at skrive disse oplysninger ned for det tilfælde, at du i fremtiden bliver bedt om dem.

Børn og unge

- Vaccinationer: hvis det er muligt, skal dit barn føres ajour med alle vaccinationer, før behandling med SOLYMBIC startes.
- Brug ikke fyldte pennen med 40 mg, hvis en anden dosis end 40 mg er anbefalet.

Brug af anden medicin sammen med SOLYMBIC

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

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

Du bør ikke tage SOLYMBIC sammen med medicin, der indeholder det aktive stof anakinra eller abatacept. Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

Virningen af SOLYMBIC hos gravide er ikke kendt, hvorfor SOLYMBIC ikke anbefales til gravide. Du rådes til at undgå at blive gravid og til at bruge passende prævention under behandling med

SOLYMBIC og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med SOLYMBIC. Hvis du bliver gravid, skal du kontakte din læge.

Det vides ikke, om SOLYMBIC passerer over i mælk.

Hvis du ammer, bør du ophøre med at amme under SOLYMBIC-behandling og mindst 5 måneder efter den sidste behandling med SOLYMBIC. Hvis du har fået SOLYMBIC, mens du var gravid, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en sådan infektion. Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andre sundhedspersoner, at du fik SOLYMBIC under graviditeten, før dit barn får nogen vaccinationer (for mere information, se afsnittet om vacciner).

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager SOLYMBIC.

Trafik-og arbejdssikkerhed

SOLYMBIC kan påvirke din evne til at færdes i trafikken, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Du kan få synsforstyrrelser og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt, efter, at SOLYMBIC er taget.

SOLYMBIC indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,8 ml dosis. Dvs. at det stort set er 'natriumfrit'.

3. Sådan skal du tage SOLYMBIC

Tag altid SOLYMBIC nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Voksne med reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

SOLYMBIC injiceres under huden (subkutan anvendelse). Den almindelige dosis til voksne med reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis, aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis og til patienter med psoriasisarthritis er 40 mg hver anden uge som enkeltdosis.

Hvis du har reumatoid arthritis, kan du fortsætte med methotrexat under behandling med SOLYMBIC. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan SOLYMBIC anvendes alene.

Hvis du har reumatoid arthritis og ikke får methotrexat i kombination med din SOLYMBIC-behandling, kan lægen vælge at ordinere 40 mg hver uge.

Børn med entesopati-relateret arthritis

Den anbefalede SOLYMBIC-dosis til børn i alderen 6-17 år med entesopati-relateret arthritis afhænger af barnets højde og vægt. Lægen vil fortælle dig den korrekte dosis.

Voksne med psoriasis

Den anbefalede dosis til voksne med psoriasis er en startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere SOLYMBIC så længe, din læge har fortalt dig. Afhængigt af dit respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge.

Børn og unge med plaque psoriasis

Den anbefalede SOLYMBIC-dosis til patienter med plaque-psoriasis i alderen 4 til 17 år afhænger af barnets vægt. SOLYMBIC må kun bruges til patienter, der vejer enten 23-28 kg eller mindst 47 kg. Lægen vil fortælle dig den korrekte dosis.

Voksne med hidrosadenitis suppurativa

Startdosis ved hidrosadenitis suppurativa er sædvanligvis 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på en dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (som to 40 mg-injektioner på samme dag). Efter yderligere 2 uger fortsættes med 40 mg hver uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Voksne med Crohns sygdom

Startdosis for Crohns sygdom er sædvanligvis 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner på en dag eller to 40 mg-injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere, og derefter 40 mg hver anden uge. Afhængigt af dit respons, kan din læge forøge dosis til 40 mg hver uge.

Børn og unge med Crohns sygdom

Børn og unge, som vejer mindre end 40 kg:

Den sædvanlige startdosis er 40 mg efterfulgt af 20 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 80 mg (som to 40 mg-injektioner samme dag) efterfulgt af 40 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge. Afhængigt af dit barns respons kan lægen øge dosis til 20 mg hver uge.

Brug ikke en 40 mg fyldt pen til dosis på 20 mg til børn eller unge med Crohns sygdom, der vejer under 40 kg. En 20 mg opløsning, injektionsvæske, i en fyldt *sprøjte* kan bruges til dosen på 20 mg.

Børn og unge, som vejer 40 kg eller mere:

Den sædvanlige startdosis er 80 mg efterfulgt af 40 mg to uger senere. Hvis hurtigere behandlingsrespons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg (som fire 40 mg-injektioner samme dag eller to 40 mg-injektioner på to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg to uger senere.

Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge. Afhængigt af dit barns respons kan lægen øge dosis til 40 mg hver uge.

Voksne med colitis ulcerosa

Den anbefalede dosis SOLYMBIC til voksne med colitis ulcerosa er 160 mg i starten (dosen kan gives som fire 40 mg-injektioner på en dag eller to 40 mg-injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg 2 uger senere og derefter 40 mg hver anden uge. Afhængigt af dit respons kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge.

Voksne med ikke-infektøs uveitis

Den normale dosis for voksne med ikke-infektøs uveitis er en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Du skal fortsætte med at injicere SOLYMBIC så længe din læge har sagt.

Ved ikke-infektøs uveitis kan du fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du tager SOLYMBIC. SOLYMBIC kan også anvendes alene.

Metode og indgivelsesvej

SOLYMBIC indgives ved injektion under huden (subkutan injektion).

Hvis du har taget for meget SOLYMBIC

Hvis du ved en fejltagelse injicerer SOLYMBIC hyppigere end forskrevet af lægen eller apoteket, bør du kontakte lægen eller apoteket og fortælle ham/hende, at du har taget mere. Tag altid den ydre karton eller hætteglasset fra dette lægemiddel med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at tage SOLYMBIC

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

Hvis du holder op med at tage SOLYMBIC

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

Hvis du har yderligere spørgsmål til anvendelsen af dette lægemiddel, skal du spørge din læge eller apotek.

4. Bivirkninger

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

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

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

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

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

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

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

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

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

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza),
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedsild),
- øreinfektioner,
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår),
- infektioner i kønsvejene,
- urinvejsinfektion,
- svampeinfektioner,
- ledinfektioner,
- godartede svulster,
- hudkræft,
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbestemt allergi),
- dehydrering (væskemangel),
- humørsvingninger (inklusive depression),
- angst,
- søvnbesvær,
- følelsesforstyrrelser såsom snurren, prikken eller følelsesløshed,
- migræne,
- nerverodskompression (inklusive smerter i den nederste del af ryggen og bensmerter),
- synsforstyrrelser,
- betændelse i øjet,
- betændelse i øjenlåget og hævede øjne,
- vertigo (fornemmelse af at snurre rundt),
- fornemmelse af hurtige hjerteslag,
- højt blodtryk,
- rødmen,
- blodansamling,
- hoste,
- astma,
- kortåndethed,
- blødning i tarmen,
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, halsbrand),
- syrerreflukssygdom,
- Sjögrens syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund),
- kløe,
- kløende udslæt,
- blå mærker,
- inflammation i huden (såsom eksem),
- fingernegle og tånegle knækker,
- øget svedtendens,
- hårtab,
- nye udbrud eller forværring af psoriasis,

- muskelspasmer,
- blod i urinen,
- nyreproblemer,
- brystmerter,
- ødem,
- feber,
- nedsat antal blodplader med forøget risiko for blødning eller blå mærker,
- forringet sårheling.

Ikke almindelige bivirkninger (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,
- slagtilfælde,
- dobbeltsyn,
- høretab, summen for ørerne,
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag,
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler,
- hjertetilfælde,
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (aneurisme), betændelse og blodprop i en blodåre, tilstopning af et blodkar,
- lungesygdom som forårsager kortåndethed (inklusive inflammation/vævsirritation),
- blodprop i lungerne (lungeemboli),
- unormal ophobning af væske mellem lungehinderne (pleuraeffusion),
- inflammation i bugspytkirtlen, som kan give alvorlige smerter i maven og ryggen,
- synkebesvær,
- hævelse i ansigtet,
- inflammation i galdeblæren, galdesten,
- fedtholdig lever,
- nattesved,
- ar,
- unormale muskelssvigt,
- systemisk lupus erythematosus (indbefatter betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer),
- søvnafbrydelser,
- impotens,
- inflammationer.

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

- leukæmi (kræft som påvirker blod og knoglemarv),
- alvorlig allergisk reaktion med shock,
- dissemineret sklerose,

- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop),
- hjertestop,
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne),
- perforering af tarmen,
- hepatit,
- genopblussen af hepatitis B,
- autoimmun hepatit (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem),
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis),
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt),
- ødem i ansigtet forbundet med allergiske reaktioner,
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme),
- lupus-lignende syndrom.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

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

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

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

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

Almindelige bivirkninger (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.

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

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- leversvigt.

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke SOLYMBIC efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

En enkelt SOLYMBIC fyldt pen kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i en periode på højst 14 dage. Den fyldte pen skal være beskyttet mod lys, og kasseres, hvis den ikke er brugt inden for de 14 dage.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SOLYMBIC indeholder

- Aktivt stof: adalimumab. Hver fyldt pen indeholder 40 mg adalimumab i 0,8 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: iseddike, sucrose, polysorbat 80, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

SOLYMBIC er en klar og farveløs til lysegul opløsning.

Hver pakning indeholder 1, 2, 4 eller 6 SureClick fyldte penne.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holland

Fremstiller

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Fremstiller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denne indlægsseddel blev senest ændret

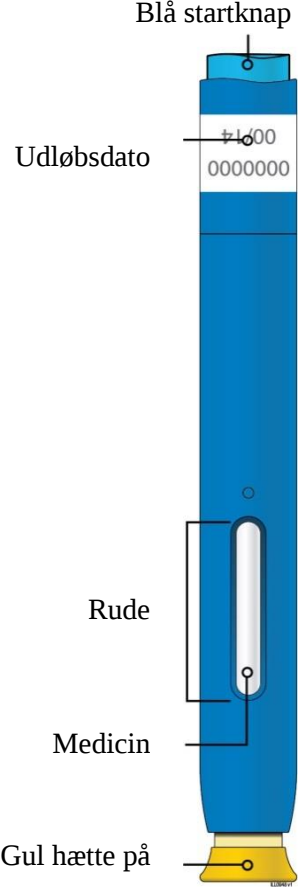
Andre informationskilder

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Instruktioner til anvendelsen:
 SOLYMBIC fyldt SureClick pen til engangsbrug
 Til subkutan anvendelse

Guide til pennens dele

Inden brug	Efter brug
Blå startknap  Udløbsdato Rude Medicin Gul hætte på	 Udløbsdato Gul rude (injektion færdig) Gul afskærmning Gul hætte af

Vigtigt: Kanylen er indeni

Vigtigt

Læs disse vigtige oplysninger, inden du bruger en SOLYMBIC fyldt pen:

Anvendelse af SOLYMBIC fyldte penne

- Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give injektionen, medmindre du eller din plejer har fået undervisning i det.
- Brug **ikke** en fyldt pen, hvis den har været tabt på en hård flade. Dele af pennen kan være ødelagt, også selvom du ikke kan se noget brud. Brug en ny SOLYMBIC fyldt pen.
- Den fyldte pens kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi, der indeholder latex. Fortæl det til din læge, hvis du er allergisk over for latex.

Trin 1: Forbered dig

A. Tag én SOLYMBIC fyldt pen ud af pakningen.

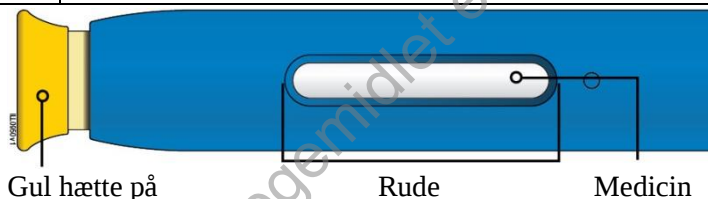
Løft forsigtigt den fyldte pen lige ud af kassen.

Læg den originale pakning med eventuelle ubrugte penne i køleskabet igen.

For at injektionen skal være mere behagelig, kan du tage pennen ud og opbevare den ved stuetemperatur **15 til 30** minutter inden injektionen.

- Læg **ikke** pennen i køleskabet igen, når den først har opnået stuetemperatur.
- Forsøg **ikke** at opvarme pennen ved hjælp af en varmekilde, for eksempel varmt vand eller mikrobølgeovn.
- Ryst **ikke** den fyldte pen.
- Tag **ikke** den gule hætte af den fyldte pen endnu.

B. Kontrollér den fyldte pen.



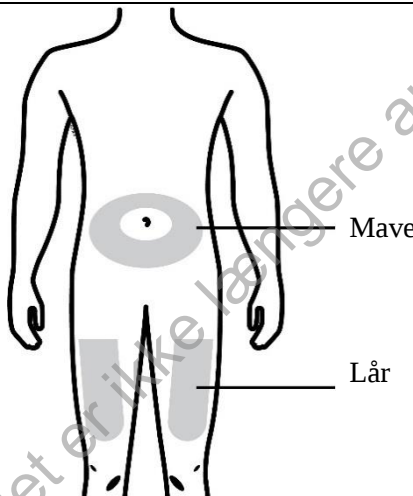
Kontrollér, at medicinen i ruden er klar og farveløs til lysegul.

- Brug **ikke** den fyldte pen, hvis:
 - Medicinen er grumset eller misfarvet eller indeholder flager eller partikler.
 - En eller flere dele ser ud til at være revnede eller ødelagte.
 - Den fyldte pen har været tabt på en hård flade.
 - Den gule hætte mangler eller sidder ikke ordentligt på.
 - Udløbsdatoen, der er trykt på etiketten, er passeret.

Brug i alle disse tilfælde en ny fyldt pen.

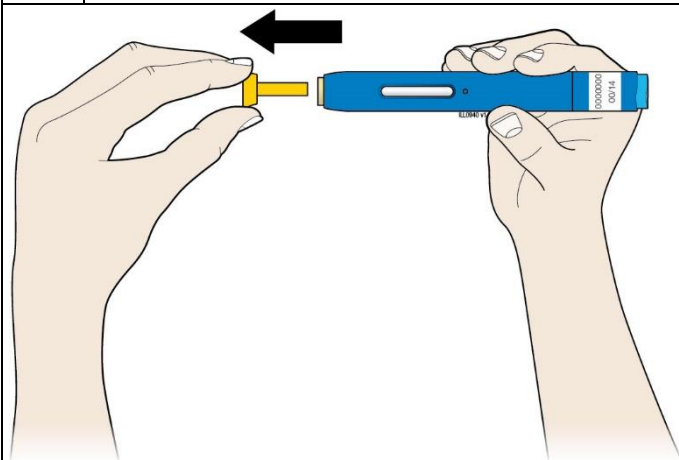
C.	Saml alle de materialer, du skal bruge til injektionen. Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand. Læg en ny, fyldt pen klar på en ren overflade med god belysning. Du skal også bruge disse materialer, som ikke følger med i pakningen: • Alkoholvædede servietter • En tot vat eller en gazetampon • Plaster • Kanylebøtte
-----------	--



D.	Forbered og afrens injektionsstedet.  Du kan bruge: • Låret • Maven – bortset fra et område på 5 cm omkring navlen Rens injektionsstedet med en alkoholvædet serviet. Lad huden tørre. • Rør ikke dette sted igen, før du giver injektionen. • Hvis du ønsker at bruge samme injektionssted, så sørg for, at det ikke er nøjagtigt samme sted som ved sidste injektion. - Injicer ikke i områder, hvor huden er øm, rød eller hård eller har blå mærker. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker. • Hvis du har psoriasis, skal du undgå at injicere direkte ind i hævede, tykke, røde eller skællende hudpletter eller hudskader.
-----------	---

Trin 2: Vær parat

E. Træk den gule hætte lige af, når du er klar til at give injektionen.

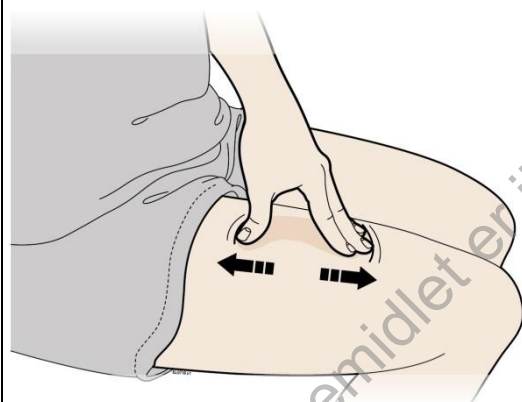


Det er normalt, at man kan se en dråbe væske medicin i enden af kanylen eller den gule afskærmning.

- Den gule hætte må **ikke** snoes eller bøjes.
- Sæt **ikke** den gule hætte på pennen igen.
- Tag **ikke** den gule hætte af pennen, før du er klar til at give injektionen.

F. Klem sammen om injektionsstedet, så der dannes et fast underlag.

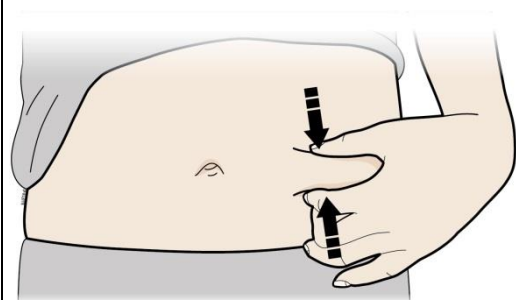
Strækkemetoden



Stræk huden godt ud ved at bevæge tommeltotten og fingrene i modsat retning, så der bliver et område på cirka 5 cm bredde.

ELLER

Klemmemetoden

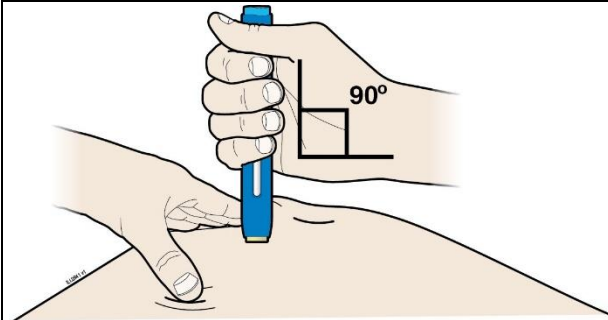


Klem huden godt sammen mellem din tommeltot og fingre, så der dannes et cirka 5 cm bredt område.

Vigtigt: Hold huden udstrakt eller klemmt sammen, mens du injicerer.

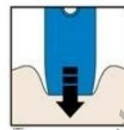
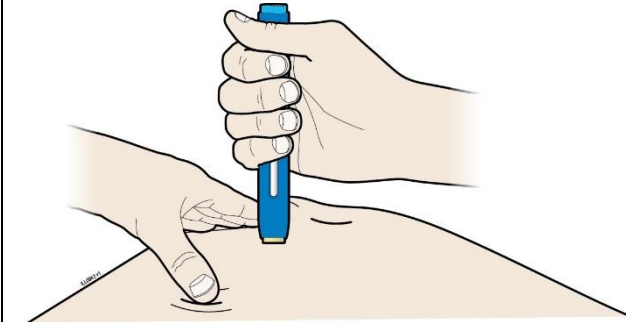
Trin 3: Injicér

- G.** Bliv ved med at strække eller klemme sammen. **Anbring** den fyldte pen på huden med en vinkel på 45 til 90 grader, mens den gule hætte er taget af.



Vigtigt: Rør ikke ved den blå startknap endnu.

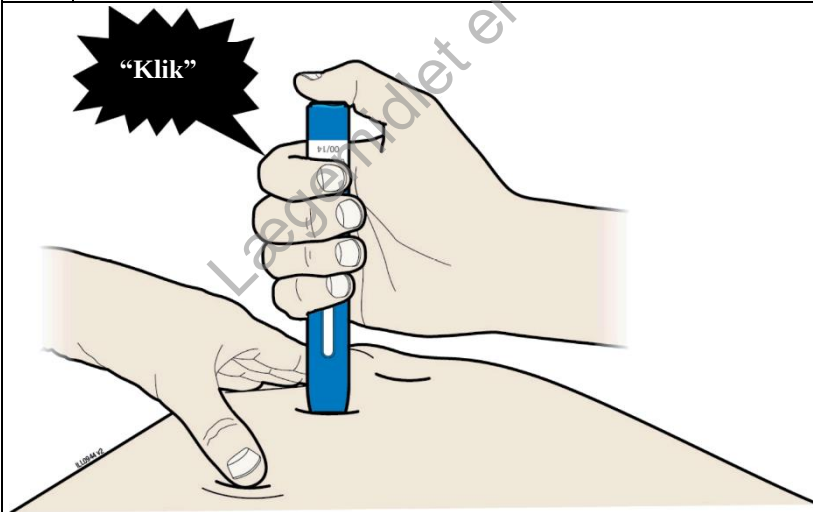
- H.** **Tryk** den fyldte pen godt ned i huden, indtil den ikke bevæger sig længere.



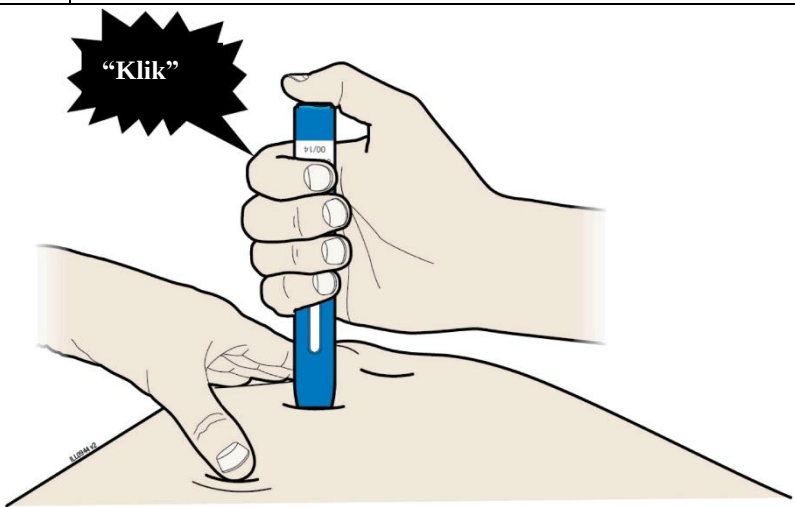
Tryk ned

Vigtigt: Du skal trykke pennen helt ned, men må ikke røre ved den blå startknap, før du er klar til at injicere.

- I.** **Tryk** på den blå startknap, når du er klar til at injicere.

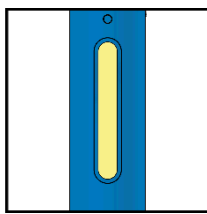


J.	Bliv ved med at trykke ned på huden. Injektionen tager cirka 10 sekunder.
-----------	--

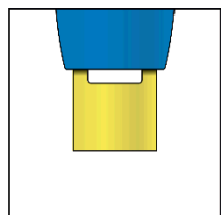


~10 s





Ruden bliver gul, når injektionen er færdig



Bemærk: Når du har fjernet den fyldte pen fra huden, dækkes kanylen automatisk.

Vigtigt: Hvis ruden ikke er blevet gul, når du har fjernet den fyldte pen, eller hvis det ser ud til, at medicinen stadig injiceres, betyder det, at du ikke har fået en hel dosis. Kontakt straks din læge.

Trin 4: Afslut

K.	Kassér den brugte pen og den gule hætte.
-----------	--



- Læg den brugte pen i en kanylebøtte straks efter brug. Smid **ikke** pennen ud sammen med husholdningsaffaldet.
- Tal med din læge eller apotekspersonalet om korrekt bortskaffelse. Der kan være lokale retningslinjer for bortskaffelse.
- Den fyldte pen må **ikke** genbruges.
- Den fyldte pen og kanylebøtten må **ikke** smides til genbrug eller kasseres sammen med husholdningsaffaldet.

Vigtigt: Opbevar altid kanylebøtten utilgængeligt for børn.

L.	Undersøg injektionsstedet.
Tryk en tot vat eller en gazetampon ned på injektionsstedet, hvis der er blod. Gnid ikke på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et plaster på.	

Lægemidlet er ikke længere autoriseret