

BILAG I
PRODUKTRESUME

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Yuflyma er i kombination med methotrexat indiceret til:

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

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

Adalimumab har vist sig at reducere progressionen af ledsader målt ved røntgen og forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær Juvenil idiopatisk artrit

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

Entesopati relateret artrit

Yuflyma 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)

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

Aksial spondyloarthritis uden radiografisk evidens for AS

Yuflyma er indiceret til behandling af voksne med svær aksial spondyloarthritis uden radiografisk evidens for AS, men med objektive tegn på inflammation ved forhøjet CRP og/eller MRI, som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs).

Psoriasisartrit

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

Adalimumab har vist sig at reducere den udviklingshastighed, hvormed de perifere led destrueres, bedømt ved måling med røntgen hos patienter med polyartikulære, symmetriske undertyper af sygdommen (se pkt. 5.1), og at forbedre den fysiske funktion.

Psoriasis

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Yuflyma 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.

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohns sygdom

Yuflyma 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

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

Colitis ulcerosa

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Uveitis

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

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

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

Ved behandling med Yuflyma alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons på Yuflyma 40 mg hver anden uge, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

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

Behandlingsafbrydelse

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

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

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

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

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

Psoriasis

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

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

Patienter med utilstrækkeligt respons på 40 mg hver anden uge efter 16 ugers behandling eller mere kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Fordele og risici ved fortsat behandling med 40 mg ugentlig eller 80 mg hver anden uge, skal overvejes nøje hos patienter med utilstrækkeligt respons efter øgning af dosis (se pkt. 5.1). Hvis der opnås tilstrækkeligt respons med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, kan dosis efterfølgende reduceres til 40 mg hver anden uge.

Hidradenitis suppurativa

Det anbefalede Yuflyma dosisregime til voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS) er 160 mg på dag 1 (givet som fire injektioner af 40 mg på én dag eller som to injektioner af 40 mg pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg to uger senere på dag 15 (givet som to injektioner

af 40 mg på én dag). To uger senere (Dag 29) fortsættes med én dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (givet som to injektioner af 40 mg på én dag). Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Yuflyma-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under Yuflyma-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 Yuflyma 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (se pkt. 5.1).

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

Crohns sygdom

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

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

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

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

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 2-8 ugers behandling. Fortsat behandling anbefales ikke til patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Uveitis

Den anbefalede Yuflyma-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 Yuflyma 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 Yuflyma-behandling.

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

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år

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

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

Patientvægt	Dosering
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

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

Entesopati-relateret artrit

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

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

Patientvægt	Dosering
15 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

Psoriasis arthritis og axial spondyloarthritis inklusive ankyloserende spondylitis

Der er ingen relevant anvendelse af adalimumab hos den pædiatriske population til indikationerne ankyloserende spondylitis og psoriasisarthritis.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Tabel 3. Yuflyma-dosis til pædiatriske patienter med pletpsoriasis

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

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

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

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

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

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

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

Den anbefalede Yuflyma-dosis er 80 mg subkutan i uge 0, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start 1 uge efter den første dosis.

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

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

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

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

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

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

Crohns sygdom hos børn

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

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

Patientvægt	Induktionsdosering	Vedligeholdelsesdosering startende ved uge 4
< 40 kg	40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2 Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering: 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering: 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

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

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis Startende ved uge 4*
< 40 kg	80 mg ved uge 0 (givet som to 40 mg injektioner på én dag) og 40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)	40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	160 mg ved uge 0 (givet som fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag på to på hinanden følgende dage) og 80 mg ved uge 2 (givet som to 40 mg injektioner på én dag)	80 mg hver anden uge

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

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 6. Yuflyma-dosis til pædiatriske patienter med uveitis

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

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

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

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

Administration

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

Yuflyma er tilgængelig i andre lægemiddelformer

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

Behandling med Yuflyma bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol. Hos patienter, som har været eksponeret for tuberkulose, og patienter, som har rejst i områder med høj risiko for tuberkulose eller endemisk mykose, såsom histoplasmosse, kokcidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Yuflyma overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

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

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter, virus eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionella 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 septikæmi. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

Tuberkulose

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

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

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulemper ved behandling tages meget nøje i betragtning.

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres.

Hvis der diagnosticeres 'latent' tuberkulose, skal profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandling med Yuflyma startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

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

For patienter, som udvikler tegn og symptomer, såsom feber, utilpashed, vægttab, svedeture, hoste, dyspnø, og/eller pulmonale infiltrater eller anden alvorlig systemisk sygdom med eller uden samtidig chok, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Yuflyma 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 Yuflyma overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Yuflyma 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 Yuflyma straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

Sjældne post-marketing tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatosplenisk T-celle lymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med Yuflyma bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Yuflyma, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hos hvem behandling med adalimumab er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, udvikler tegn og symptomer på blod dyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Yuflyma.

Vaccinationer

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

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

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

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

Behandling med Yuflyma kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med adalimumab har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Yuflyma 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 Yuflyma (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af biologiske DMARD eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Yuflyma, 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 på, at adalimumab ikke forværrer eller forårsager forsnævring.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Natriumindhold

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Adalimumab blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og åbne studier i op til 60 måneder eller mere. Disse studier omfattede patienter med reumatoid artrit af kortere og længere sygdomsvarighed, Juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatiske artrit og entesopati-relateret artrit) og patienter med aksial spondyloarthritis (ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis (AS)), psoriasisartrit, Crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis suppurativa og uveitis. De pivotale kontrollerede studier, som omfattede 6.089 patienter, der fik adalimumab, og 3.801 patienter, der fik enten placebo eller aktiv kontrol i den kontrollerede behandlingsperiode.

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring og vises efter systemorganklasse og hyppighed i Tabel 7 nedenfor: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige 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 systemorganklassekolonen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

Tabel 7
Bivirkninger

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme*	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner (inklusive nedre og øvre luftvejsinfektioner, pneumoni, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis og viral herpes-pneumoni)
	Almindelig	Systemiske infektioner (inklusive sepsis, candidiasis og influenza), intestinale infektioner (inklusive viral gastroenteritis), hud- og bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), reproduktive tarminfektioner (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidiodomykose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion), bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis ¹⁾
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benign neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi ¹⁾
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom ¹⁾ , Merkelcelle karcinom (kutant neuroendokrint karcinom ¹⁾ , Kaposi sarkom

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Lidelser i blodet og lymfesystemet*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi ¹⁾
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormalt natrium i blodet, hypokalcæmi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, søvnløshed
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack ¹⁾ , rystelser, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øjne	Almindelig	Synshandicap, konjunktivitis, blefaritis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Øre og labyrint	Almindelig	Svimmelhed
	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-aneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebitis
Luftveje, thorax og mediastinum *	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, lungebetændelse, pleuraeffusion ¹⁾
	Sjælden	Lungefibrose ¹⁾
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter, kvalme og opkast
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflukssygdom, Sicca syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatitis, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation ¹⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer Kolecystitis og kolelithiasis, leversteatose, steatose, forhøjet bilirubin
	Ikke almindelig	
	Sjælden	Hepatitis reaktivering af hepatitis B ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt),
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onykolyse, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , kløe
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erytemer multifforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitis ¹⁾ , lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer ¹⁾
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk erytematøs lupus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet *	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, feber ¹⁾
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlaktatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse ²⁾
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive åben-label forlængelsesstudie

¹⁾ inklusive spontane rapporter

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitis

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner ved injektionsstedet

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner ved injektionsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2 % af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

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

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati relateret arthritis). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

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

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede åbne opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galdeveje

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,6 % af de kontrolbehandlede 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 kontrolbehandlede 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 juvenil idiopatisk artrit, som var fra 2 til <4 år.

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

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrolbehandlede 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 hidradenitis suppurativa med en kontrolperiode af 12 til 16 ugers varighed, forekom ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,3 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 0,6 % af de kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en medianeksposering på 166,5 dage og 105,0 dage hos henholdsvis adalimumab-behandlede og kontrolbehandlede patienter, forekom ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % af adalimumab-behandlede patienter og hos 2,4 % af kontrolbehandlede patienter.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N=93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N=31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver uge (n=32) efter induktionsdosering tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N=63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst

160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højest 80 mg) ved uge 2 (N=30), forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % (1/93) af patienterne.

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

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske 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. LÆGEMIDLETS EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) hæmmere. ATC-kode: L04AB04

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

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder sig specifikt til TNF og neutraliserer TNF's biologiske funktion ved at blokere dets interaktion med p55 og p75 celleoverfladiske TNF-receptorer.

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

Farmakodynamiske virkninger

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Rheumatoid artrit

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

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

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, 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 guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

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

RA-studie VI og VII evaluerede hver 60 patienter ≥ 18 år med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. De inkluderede patienter var enten nuværende brugere af adalimumab 40 mg/0,8 ml, der bedømte deres gennemsnitlige smerter ved injektionsstedet som mindst 3 cm (på én 0-10 cm VAS (visual analog skala)) eller biologisk naive patienter, der påbegyndte adalimumab 40 mg/0,8 ml.

Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt dosis adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, efterfulgt af en enkelt injektion med den modsatte behandling ved deres næste dosis.

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

ACR-respons

Procentdelen af adalimumab-behandlede patienter, der opnåede ACR 20, 50 og 70 respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for en dosis på 40 mg hver anden uge er opsummeret i Tabel 8.

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

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

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

^b 40 mg adalimumab givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

** p < 0,01, adalimumab over for placebo

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

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

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

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

I RA-studie V med patienter med reumatoid 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 virkningen blev opretholdt i 104 uger (se Tabel 9).

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

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

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

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

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

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

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ($p < 0,001$) og adalimumab-monoterapi ($p < 0,001$) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens ($p = 0,447$). Ud af 342 patienter som startede i det åbne forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab monoterapi eller adalimumab/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionsscore og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos adalimumab-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 10).

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

Tabel 10.
Gennemsnitlige radiografiske ændringer over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % sikkerhedsgrænse ^b)	p-værdi
TSS (total sharp score)	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a methotrexat

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

^c Baseret på ranganalyse

^d Ledspalteforsnævring

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

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

	MTX n = 257 (95 % konfidens- interval)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidens- interval)	Adalimumab/MTX n = 268 (95 % konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
TSS (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 methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U-test.

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

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

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

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra *baseline* til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved 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. Virkningen blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

Smerter ved injektionsstedet

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

Axial spondyloarthritis

Ankyloserende spondylitis (AS)

Adalimumab 40 mg hver anden uge blev undersøgt i to randomiserede, 24 ugers dobbelt-blindede placebokontrollerede studier med 393 patienter med aktiv 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 12).

Tabel 12.
Virkningsrespons i placebokontrolleret AS-studie - Studie I
reduktion af tegn og symptomer

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

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

^a Assessmenti Ankylosing Spondylitis

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease activity Index

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

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

Axial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på AS

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

Studie nr-axSpA I

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

Treogtredive (18 %) patienter fik samtidig behandling med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, og 146 (79 %) patienter fik NSAID ved *baseline*. Den dobbeltblinde periode blev efterfulgt af en åben periode, hvor patienterne fik adalimumab 40 mg subkutant hver anden uge op til yderligere 144 uger. Resultaterne i uge 12 viste statistisk signifikante forbedringer af tegn og symptomer på aktiv nr-axSpA hos patienter i behandling med adalimumab sammenlignet med placebo (Tabel 13).

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

Dobbeltblind 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 Vurdering af SpondyloArthritis international Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankyloserende spondylitis Disease Activity Score

^d gennemsnitlig ændring fra *baseline*

^e n = 91 placebo og n = 87 adalimumab

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

^g n = 73 placebo og n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo og adalimumab

^j n = 82 placebo og n = 85 adalimumab

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

I den åbne forlængelse blev forbedring af tegn og symptomer opretholdt med adalimumab-behandling til og med uge 156.

Hæmning af inflammation

Signifikant forbedring af tegn på inflammation målt ved hs-CRP og MRI af både sakroiliakaleddene og rygsøjlen blev opretholdt hos adalimumab-behandlede patienter til og med henholdsvis uge 156 og uge 104.

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev vurderet ved hjælp af HAQ-S- og SF-36-spørgeskemaerne. Adalimumab viste statistisk signifikant større forbedring i HAQ-S total score og SF-36 Physical Component Score (PCS) fra *baseline* til uge 12 sammenlignet med placebo. Forbedring af helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev opretholdt under den åbne forlængelse til og med uge 156.

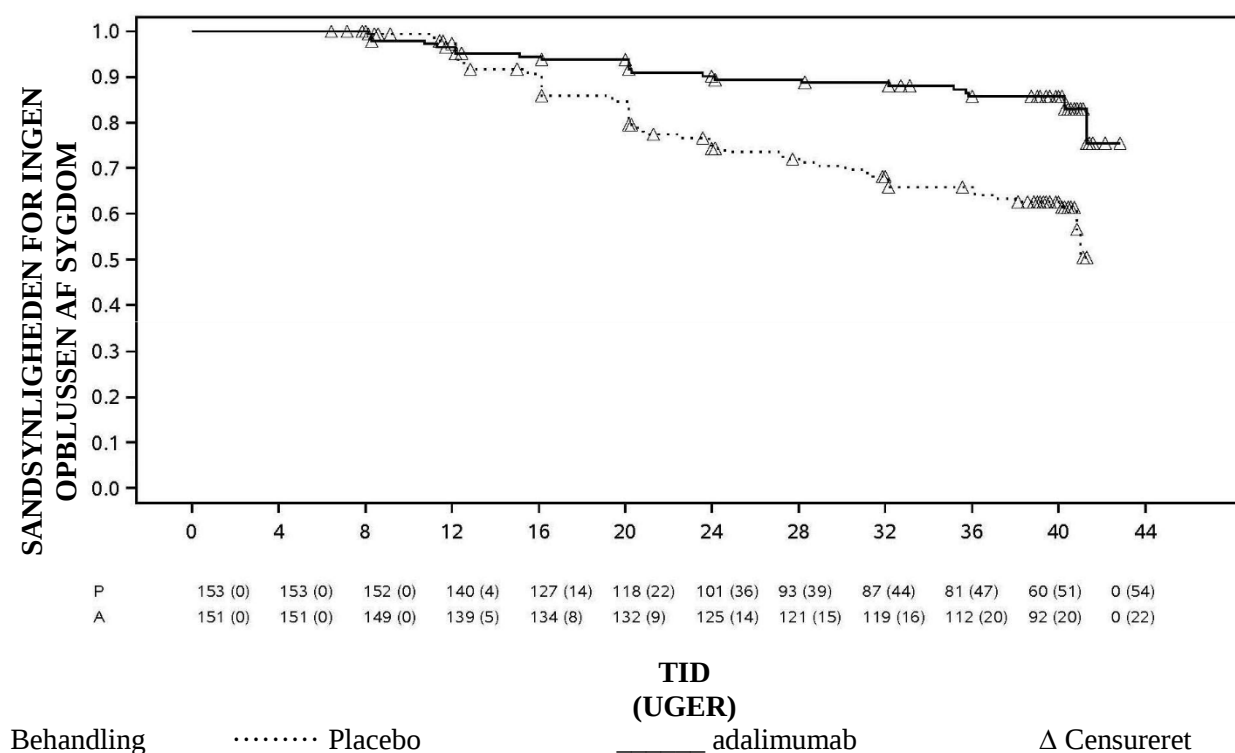
Studie nr-axSpA II

673 patienter med aktiv nr-axSpA (gennemsnitlig *baseline* score for sygdomsaktivitet [BASDAI] var 7,0), som havde et utilstrækkeligt respons på ≥ 2 NSAIDs, eller var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod NSAIDs deltog i den åbne periode af Studie nr-axSpA II, hvor de fik adalimumab 40 mg hver anden uge i 28 uger.

Disse patienter havde også objektive tegn på inflammation i sakroiliakaleddene eller rygsøjlen ved MRI eller forhøjet hs-CRP. Patienter, der opnåede vedvarende remission i mindst 12 uger ($N = 305$) (ASDAS $<1,3$ ved uge 16, 20, 24 og 28) i den åbne periode, blev derefter randomiseret til at modtage enten fortsat behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge ($N = 152$) eller placebo ($N = 153$) i yderligere 40 uger i den dobbeltblinded, placebokontrolleret periode (total studievarighed 68 uger). patienter, der fik opblussen af sygdommen i den dobbeltblinded periode, fik lov til at få rescue-behandling med adalimumab 40 mg hver anden uge i mindst 12 uger.

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter uden opblussen af sygdommen ved uge 68. Opblussen af sygdom blev defineret som ASDAS $\geq 2,1$ ved to på hinanden følgende besøg med fire ugers mellemrum. En større andel af patienterne på adalimumab havde ingen opblussen af sygdommen i den dobbeltblinde periode sammenlignet med dem, der fik placebo (70,4 % i forhold til 47,1 %, $p < 0,001$) (figur 1).

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



Bemærk: P = Placebo (antal med risiko (opblussen af sygdom)); A = Adalimumab (antal med risiko (opblussen af sygdom)).

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

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

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

Dobbeltblind Respons ved uge 68	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a Delvis remission	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c Inaktiv sygdom	33,3 %	57,2 %***
Delvis opblusen af sygdom ^d	64,1 %	40,8 %***

^a Vurdering af SpondyloArthritis international Society

^b *Baseline* er defineret som ublindet *baseline*, når patienterne har aktiv sygdom.

^c Ankyloserende spondylitis Disease Activity Score

^d Delvis opblussen af sygdom er defineret som ASDAS $\geq$ 1,3 men < 2,1 ved 2 på hinanden følgende besøg.

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

Psoriasisartrit

Adalimumab, 40 mg hver anden uge, blev undersøgt hos patienter med moderat til svær aktiv psoriasisartrit i to placebo-kontrollerede studier PsA-studierne I og II. PsA studie I med 24 ugers varighed behandlede 313 voksne patienter, som havde utilstrækkeligt respons på non-steroid, anti-inflammatorisk lægemiddel og af disse tog cirka 50 % methotrexat. PsA studie II med 12 ugers varighed behandlede 100 patienter som havde utilstrækkeligt respons på behandling med DMARD. Efter afslutningen af begge studier indgik 383 patienter i et ublindet forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge.

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

Tabel 15.
ACR-respons i placebo-kontrollerede 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.

Psoriasis

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

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

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

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

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

Tabel 16.
Ps Study I (REVEAL) – virkningsresultater ved uge 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Klar/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation		
^b p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabel 17.
Ps Study II (CHAMPION) – virkningsresultater ved uge 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: Clear/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo			
^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat			
^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo			
^d p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat			

I Psoriasis-studie I oplevede 28 % af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, “tab af 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 virkning, eller hvor dosis blev trappet op var PASI 75- og PGA *clear/minimal* responderter henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger).

I alt 347 stabile responderter deltog i en evaluering af behandlingsafbrydelse og genbehandling i et åbent forlængelsesstudie. I den behandlingsfri periode vendte psoriasissymptomer tilbage over tid med en gennemsnitstid til tilbagefald (fald til PGA “moderat” eller derunder) på omkring 5 måneder. Ingen af disse patienter oplevede rebound-effekt i den behandlingsfri periode. I alt 76,5 % (218/285) af de

patienter, som fik genbehandling, havde et PGA-respons på ”clear” eller ”minimal” efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var bivirkningsprofilen sammenlignelig med bivirkningsprofilen før behandlingsafbrydelse.

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

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

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

Psoriasis Study IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo i 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben adalimumab behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede *the Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *the Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *the Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se Tabel 18). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA $\geq$ 10% (60 % af patienterne) og BSA<10 % og $\geq$ 5 % (40 % af patienterne)).

Tabel 18.
Ps Study IV-virkningsresultater ved 16, 26 og 52 uger

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

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

Hidradenitis suppurativa

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et åbent forlængelsesstudie hos voksne patienter med moderat til svær hidrosadenitis suppurativa (HS), som var intolerante, havde en kontraindikation eller et utilstrækkeligt

respons på mindst 3 måneders forsøg med systemisk antibiotikabehandling. Patienterne i HS-I- og HS-II-studierne havde sygdommen i Hurley-stadie II eller III med mindst 3 abscesser eller inflammatoriske noduli.

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

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

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

Klinisk respons

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

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

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

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentligt	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentligt
Hidrosadenitis suppurativa klinisk respons (HiSCR) ^a	N = 154	N = 153	N = 163	N = 163
	40 (26,0 %)	64 (41,8 %)*	45 (27,6 %)	96 (58,9 %)
≥ 30 % reduktion af hudsmerte ^b	N = 109	N = 122	N = 111	N = 105
	27 (24,8 %)	34 (27,9 %)	23 (20,7 %)	48 (45,7 %)
*$P < 0,05$, ***$P < 0,001$, adalimumab i forhold til placebo ^a Blandt alle randomiserede patienter. ^b Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved <i>baseline</i>, baseret på én numerisk klassificeringsskala 0 - 10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slemme 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 (henholdsvis 23,0 % vs 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdsvis 30,0 % vs 13,9 %) i de første 12 uger af HS-studie I og II.

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

Hos patienter med minimum et delvist respons på adalimumab 40 mg ugentligt ved uge 12 var HiSCR-raten ved uge 36 højere hos patienter, der fortsatte med ugentlig adalimumab, end hos de patienter, hvor doseringshyppigheden blev reduceret til hver anden uge eller behandlingen afbrudt (se Tabel 20).

Tabel 20.
Andel af patienter^a, som opnåede HiSCR^b ved uge 24 og 36 efter tildeling af behandling ved uge 12 (fra ugentlig adalimumab)

	Placebo (behandlingen afbrydes) N = 73	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 70	Adalimumab 40 mg ugentligt N = 70
Ved uge 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Ved uge 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a	Patienter med minimum ét delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling.		
^b	Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondere.		

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

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

Crohns sygdom

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

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

Vedligeholdelse af klinisk remission blev undersøgt i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fik 854 patienter open-label 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret til 40

mg hver anden uge, 40 mg hver uge eller placebo gennem hele studieforløbet på 56 uger. Patienter med klinisk respons (nedgang i CDAI ≥ 70) i uge 4 blev stratificeret og analyseret adskilt fra dem, som ikke havde klinisk respons ved uge 4. Nedtrapning af kortikosteroid var tilladt efter uge 8.

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

Tabel 21.
Induktion af klinisk remission og respons
(Procentdel af patienterne)

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

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

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

Tabel 22.
Vedligeholdelse af klinisk remission og respons
(Procentdel af patienterne)

	Placebo	40 mg adalimumab hver anden uge	40 mg adalimumab hver uge
Ved 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)**
Ved 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 parvis sammenligning af proportioner

**p < 0,02 for adalimumab vs. placebo parvis sammenligning af proportioner

^a Af de der 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 inflammatorisk tarmsygdoms-spørgeskema (IBDQ) hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

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

	Placebo	Adalimumab 40 mg hver anden uge
Uge 52	N = 246	N = 248
Klinisk respons	18 %	30 %*
Klinisk remission	9 %	17 %*
Slimhindeheling	15 %	25 %*
Steroid-fri remission i > 90 dage	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)

	Placebo	Adalimumab 40 mg hver anden uge
Uge 52	N = 246	N = 248
Uge 8 og 52		
vedvarende respons	12 %	24 %**
vedvarende remission	4 %	8 %*
vedvarende slimheling	11 %	19 %*

Klinisk remission er en Mayo-score ≤ 2 uden nogen delscore > 1 .

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

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

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

^a Af de der fik kortikosteroider ved *baseline*

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

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

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et 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 virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet. Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var tilladt.

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

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

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

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

Klinisk respons

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

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

Analyse behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Mediantid til behandlingssvigt (måneder)	HR ^a	CI 95 % for HR ^a	p Værdi ^b
tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i studie UV-I						
primær analyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i studie UV-II						
primær analyse (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

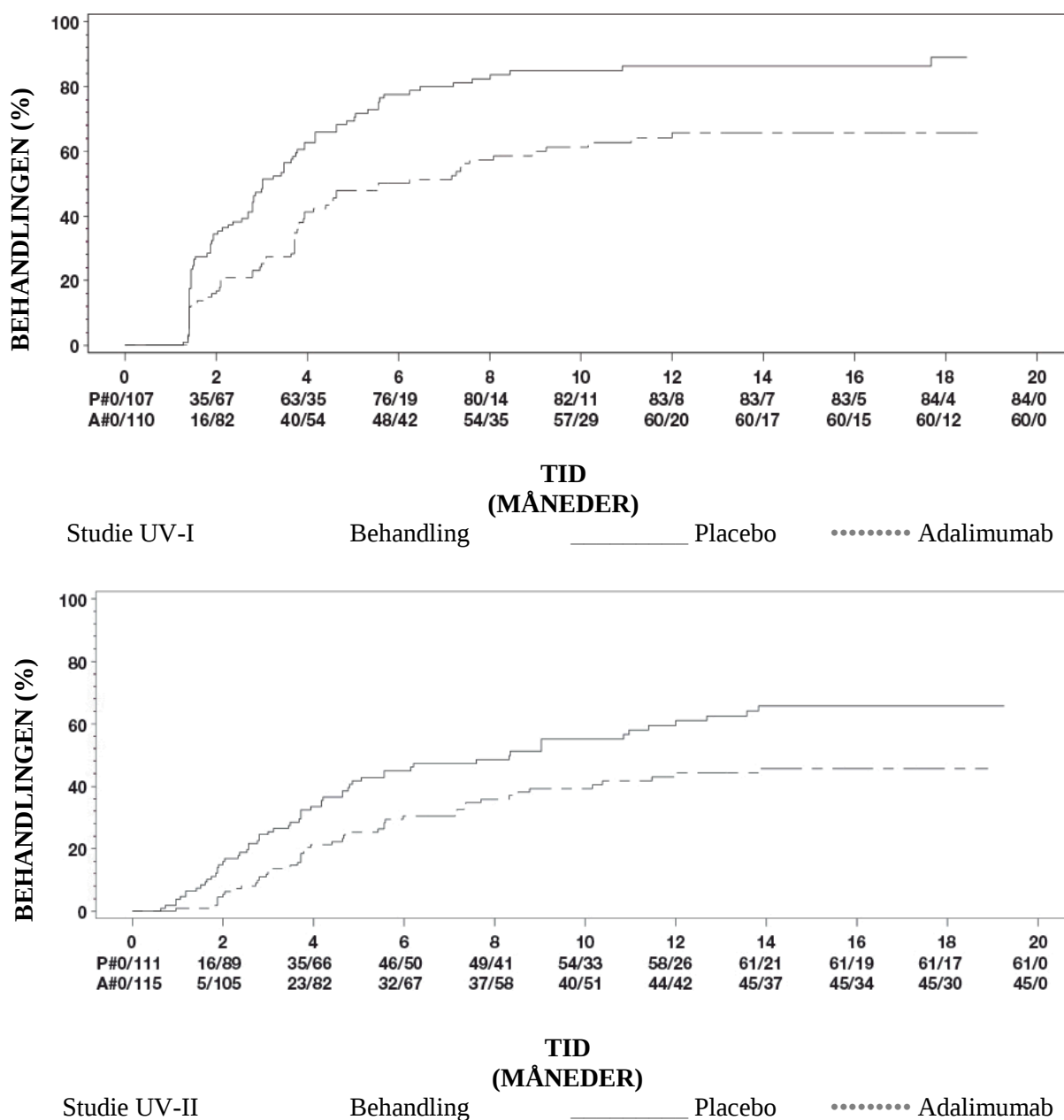
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censoreret på tidspunktet for frafald.

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

^b 2-sidet P-værdi fra log rank test.

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

Figur 2: Kaplan-Meier kurver, der opsummerer tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Undersøgelse UV-I) eller uge 2 (Undersøgelse UV-II).



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

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

Af de 424 patienter, der indgik i den ukontrollerede langtidsforlængelse af studierne UV I og UV II, blev 60 patienter anset for ikke egnede (f.eks. på grund af afvigelser eller på grund af komplikationer sekundært til diabetisk retinopati på grund af kataraktkirurgi eller vitrektomi) og blev udelukket fra den primære virkningsanalyse. Ud af de 364 resterende patienter opnåede 269 egnede patienter (74 %) 78 uger med åben adalimumab-behandling. Baseret på anvendelse af observerede data var 216 (80,3 %) inaktive (ingen aktive inflammatoriske læsioner, AC cell grade $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis $\leq 7,5$ mg pr. dag og 178 (66,2 %) var både steroidfri og inaktive. BCVA blev enten forbedret eller vedligeholdt (< 5 forringelse i forhold til bogstaver) i 88,6 % af øjnene i uge 78.

Blandt de patienter, der afbrød studiet, blev samlet set 18% afbrudt på grund af utilstrækkeligt respons på adalimumab behandling.

Livskvalitet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet. Patienterne fortsatte på faste doser NSAID og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag) I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m² op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i Tabel 25.

Tabel 25.

Fordeling af patienter i henhold til alder og adalimumab-dosis modtaget i OL LI-fasen

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

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m² op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i yderligere 32 uger eller indtil opblussen af sygdommen. Kriterier for opblussen af sygdommen var defineret som en forværring på ≥ 30 % i forhold til *baseline* af ≥ 3 ud af 6 pædiatrisk ACR-hovedkriterier, ≥ 2 aktive led og en forbedring på > 30 % i ikke mere end 1 af de 6 kriterier. Efter 32 uger eller ved opblussen af sygdommen var patienterne egnede til inklusion i den åbne forlængelsesfase.

Tabel 26.
Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet

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

^a Pædiatrisk ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label, multicenter studie med 32 børn (2 - <4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik adalimumab 24 mg/m² legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesopati relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa hos unge

Der er ikke udført kliniske studier med adalimumab hos unge patienter med HS. Adalimumabs virkning til behandling af unge patienter med HS er baseret på de demonstrerede virkning og eksponering-respons-forhold hos voksne HS-patienter og sandsynligheden for, at sygdomsforløb, patofysiologi og lægemidlets virkning i det væsentligste svarer til voksne ved samme eksponeringsniveau. Sikkerheden af den anbefalede adalimumab-dosis i den unge HS-population er

baseret på adalimumabs sikkerhedsprofil på tværs af indikationer hos både voksne og pædiatriske patienter ved samme eller hyppigere dosering (se pkt. 5.2).

Crohns sygdom hos børn

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

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

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

Tabel 28 Vedligeholdelsesregime

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

Virkningsresultater

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

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

**Tabel 29.
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 <i>versus</i> lav-dosis.			

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

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

¹ p-værdi for sammenligning af standard-dosis versus lav-dosis.

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

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

I studiets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at modtage dobbeltblindet behandling med adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

Ved uge 8 blev 62 patienter, der havde klinisk respons ifølge Partiel Mayo-score (PMS; defineret som et fald i PMS $\geq$ 2 points og $\geq$ 30 % fra *baseline*), randomiseret ligeligt til at få dobbeltblindet vedligeholdelsesbehandling med adalimumab i en dosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge eller en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge. Før en ændring af

studiedesignet blev yderligere 12 patienter, der udviste klinisk respons ifølge PMS, randomiseret til at få placebo, men de blev ikke inkluderet i den bekræftende virkninganalyse.

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

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

Virkningsresultater

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

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

Tabel 31: Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N=47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^c Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6 Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet		

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

Tabel 32: Virkningsresultater ved 52 uger

	Adalimumab^a Maksimalt 40 mg hver anden uge N=31	Adalimumab^b Højst 40 mg hver uge N=31
Klinisk remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos patienter med PMS-respons ved uge 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)

Slimhindeheling hos patienter med PMS-respons ved uge 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos patienter med PMS-remission ved uge 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos patienter med PMS-respons ved uge 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver anden uge ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) hver uge ^c Hos patienter, der fik samtidig behandling med kortikosteroider ved <i>baseline</i> Note: Patienter med manglende værdier ved uge 52, eller som blev randomiseret til at få ny induktions- eller vedligeholdelsesbehandling, blev anset for at være non- respondere for uge 52-endepunkter		

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

Tabel 33: Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

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

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

Livskvalitet

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

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

Pædiatrisk uveitis

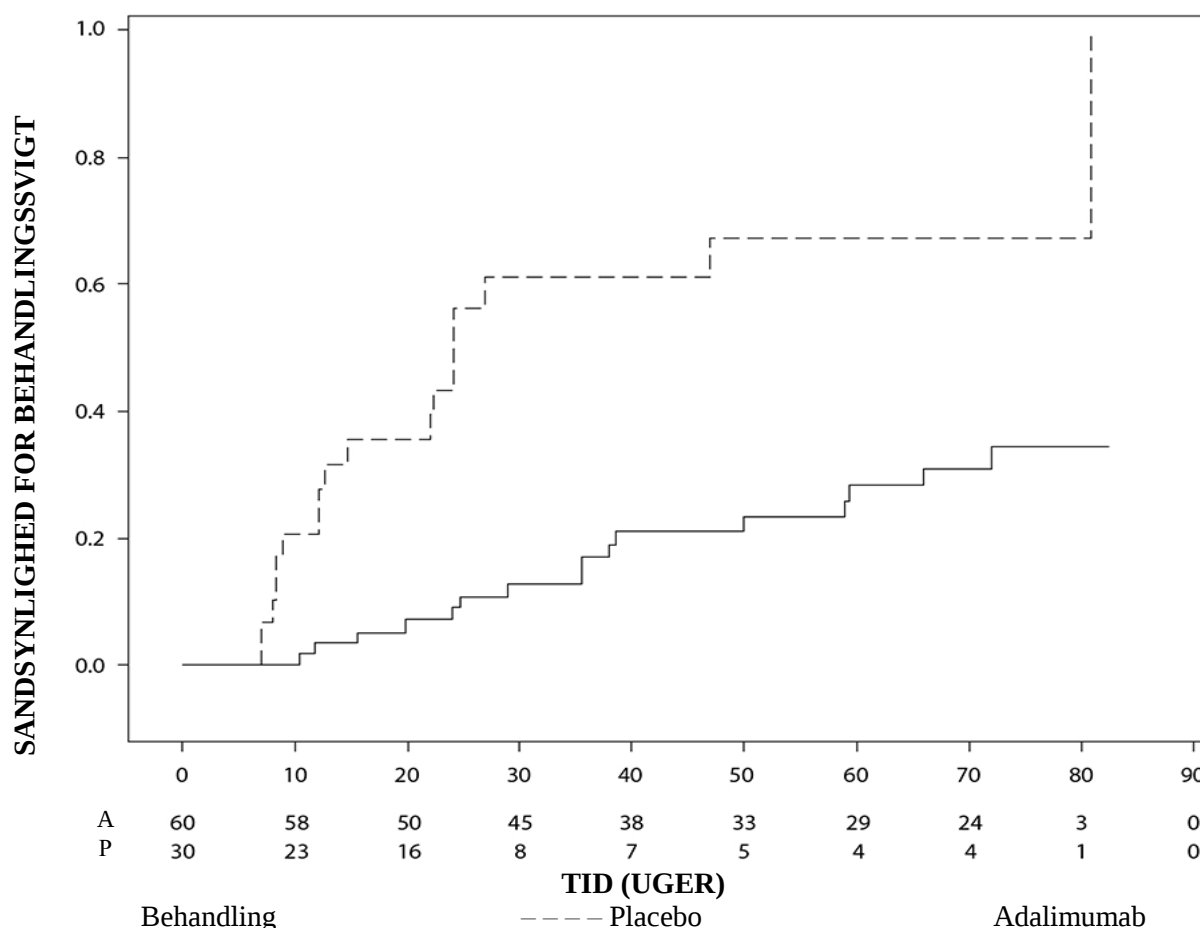
Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo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

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

Klinisk respons

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

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



Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko), A = Adalimumab (Antal med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter 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 (Vss) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artritpatienter målt i serum var 31–96 %.

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

Efter administration af 24 mg/m² (maksimalt på 40 mg) subkutan hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved steady state (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) uden samtidig methotrexat og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) med samtidig methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær JIA, som var 2 til < 4 år eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg, som blev doseret med adalimumab 24 mg/m², var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved steady state 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

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

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

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

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

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

Adalimumab-eksponering hos unge HS-patienter er baseret på population-farmakokinetiske modeller og simulering af farmakokinetik hos andre pædiatriske patienter på tværs af indikationer (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropstørrelse.

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

Hos pædiatriske patienter med moderat til svær CD var åben-label adalimumab-induktionsdosis henholdsvis 160/80 mg eller 80/40 mg i uge 0 og 2, afhængigt af legemsvægt med en skillelinje ved 40 kg. Ved uge 4 blev patienterne randomiseret 1:1 til vedligeholdelsesbehandlingsgrupper: enten standard-dosis (40/20 mg hver anden uge) eller lav-dosis (20/10 mg hver anden uge) baseret på deres legemsvægt. De gennemsnitlige dal-serumkoncentrationer (±SD) af adalimumab, som blev opnået ved uge 4, var 15,7 ± 6,6 µg/ml for patienter ≥ 40 kg (160/80 mg) og 10,6 ± 6,1 µg/ml for patienter < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

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

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

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

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

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

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

Elimination

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

Nedsat lever- eller nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eddikesyre
Natriumacetattrihydrat
Glycin
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

En enkelt Yuflyma fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen kan opbevares ved temperaturer op til maksimalt 25° C i en periode på op til 31 dage. Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 31 dages perioden.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,4 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.
- 2 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril opløsning), hver med 1 alkoholserviet.
- 4 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril opløsning), hver med 1 alkoholserviet.
- 6 fyldte injektionssprøjter (0,4 ml steril opløsning), hver med 1 alkoholserviet.

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

Sprøjten er lavet af type I-glas med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyle med en beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.
- 2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril opløsning), hver med 1 alkoholserviet.
- 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril opløsning), hver med 1 alkoholserviet.
- 6 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse (0,4 ml steril opløsning), hver med 1 alkoholserviet.

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen til patientanvendelse og indeholdende en fyldt injektionssprøjte. Sprøjten inde i pennen er lavet af type 1-glas med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyle med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11 februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldte 0,8 ml enkeltdosis injektionssprøjte indeholder 80 mg adalimumab.

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldte 0,8 ml enkeltdosis pen indeholder 80 mg adalimumab.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid artrit

Yuflyma er i kombination med methotrexat indiceret til:

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

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

Adalimumab har vist sig at reducere progressionen af ledskeer målt ved røntgen og forbedre den fysiske funktion, når det gives i kombination med methotrexat.

Psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohns sygdom

Yuflyma 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

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

Colitis ulcerosa

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

Uveitis

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Reumatoid artrit

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

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

Ved behandling med Yuflyma alene kan det være en fordel for visse patienter, der oplever faldende respons på Yuflyma 40 mg hver anden uge, at øge dosis til 40 mg adalimumab hver uge eller 80 mg hver anden uge.

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

Psoriasis

Den anbefalede Yuflyma-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. Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og/eller fyldt pen er tilgængelig til vedligeholdelsesdosis. Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte og/eller fyldt pen er tilgængelig til vedligeholdelsesdosis.

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

Patienter med utilstrækkeligt respons på 40 mg hver anden uge efter 16 ugers behandling eller mere kan have fordel af en stigning i dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Fordele og risici ved fortsat behandling med 40 mg ugentlig eller 80 mg hver anden uge, skal overvejes nøje hos patienter med utilstrækkeligt respons efter øgning af dosis (se pkt. 5.1). Hvis der opnås tilstrækkeligt respons med 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, kan dosis efterfølgende reduceres til 40 mg hver anden uge.

Hidradenitis suppurativa

Det anbefalede Yuflyma dosisregime til voksne patienter med hidrosadenitis suppurativa (HS) er 160 mg på dag 1 (givet som to 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg to uger senere på dag 15. To uger senere (Dag 29) fortsættes med én dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Hvis det er nødvendigt, kan behandling med antibiotika fortsættes under Yuflyma-behandlingen. Det anbefales, at patienten vasker sine HS-læsioner dagligt med topikal antiseptisk vask under Yuflyma-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 Yuflyma 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge (se pkt. 5.1).

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

Crohns sygdom

Det anbefalede Yuflyma induktions-dosis-regime til voksne patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom er 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg i uge 2. I tilfælde, hvor der er brug for et hurtigere respons af behandlingen, kan regimet 160 mg i uge 0 (givet som to 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektion om dagen 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 Yuflyma gen-administreres, hvis patienten er stoppet behandling med Yuflyma, 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 retningslinjer for klinisk praksis.

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

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

Colitis ulcerosa

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

Under vedligeholdelsesbehandling kan glukokortikoider nedtrappes i overensstemmelse med kliniske retningslinjer.

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

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås inden for 2-8 ugers behandling. Fortsat behandling anbefales ikke til patienter, der ikke responderer inden for denne tidsperiode.

Uveitis

Den anbefalede Yuflyma-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. Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte og/eller fyldt pen er tilgængelig til vedligeholdelsesdosen. Der er begrænset erfaring med initiering af behandling med adalimumab alene. Behandling med Yuflyma 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 Yuflyma-behandling.

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

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

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

Den anbefalede Yuflyma-dosis er 80 mg subkutan i uge 0, efterfulgt af 40 mg subkutan hver anden uge med start 1 uge efter den første dosis.

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

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

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

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

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

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

Crohns sygdom hos børn

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

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

Patientvægt	Induktionsdosering	Vedligeholdelsesdosering startende ved uge 4
-------------	--------------------	--

< 40 kg	• 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2* Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering: • 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering: • 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

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

Patientvægt	Induktionsdosis	Vedligeholdelsesdosis Startende ved uge 4*
< 40 kg	• 80 mg ved uge 0 (givet som én 80 mg injektion på én dag) og • 40 mg ved uge 2 (givet som én 40 mg injektion)	• 40 mg hver anden uge
≥ 40 kg	• 160 mg ved uge 0 (givet som to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag på to på hinanden følgende dage) og • 80 mg ved uge 2 (givet som én 80 mg injektion på én dag)	• 80 mg hver anden uge

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

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 3. Yuflyma-dosis til pædiatriske patienter med uveitis

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

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

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

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

Administration

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

Yuflyma er tilgængelig i andre lægemiddelformer.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

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

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

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter, virus eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionella 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 septikæmi. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

Tuberkulose

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

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

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulemper ved behandling tages meget nøje i betragtning.

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres.

Hvis der diagnosticeres 'latent' tuberkulose, skal profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandlingen med Yuflyma startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

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

For patienter, som udvikler tegn og symptomer, såsom feber, utilpashed, vægttab, svedeture, hoste, dyspnø, og/eller pulmonale infiltrater eller anden alvorlig systemisk sygdom med eller uden samtidig chok, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Yuflyma 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 Yuflyma overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediaær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Yuflyma og regelmæssigt under behandlingen bør der foretages en neurologisk udredning for at vurdere allerede eksisterende eller udvikling af demyeliniserende sygdomme hos patienter med non-infektøs intermediaær uveitis.

Allergiske reaktioner

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

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

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

Sjældne post-marketing tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatosplenisk T-celle lymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med Yuflyma bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Yuflyma, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hos hvem behandling med adalimumab er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, 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 Yuflyma.

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

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

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

Behandling med Yuflyma kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med adalimumab har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Yuflyma 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 Yuflyma (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af biologiske DMARD eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Yuflyma, 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 på, at adalimumab ikke forværrer eller forårsager forsnævninger.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Natriumindhold

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring og vises efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 4 nedenfor: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige 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 systemorganklassekolonen indikerer, at der findes yderligere information andre steder i pkt. 4.3, 4.4 eller 4.8.

Tabel 4
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 bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), reproduktive tarminfektioner (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidiodomykose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion), bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis ¹⁾
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)*	Almindelig	Hudkræft eksklusive melanom (inklusive basal celle-karcinom og spinocellulært karcinom), benign neoplasmer
	Ikke almindelig	Lymfom**, solide organ-neoplasmer (inklusive brystkræft, lungekræft og thyroideakræft), melanom**
	Sjælden	Leukæmi ¹⁾
	Ikke kendt	Hepatosplenisk T-celle-lymfom ¹⁾ , Merkelcelle karcinom (kulant neuroendokrint karcinom ¹⁾ , Kaposi sarkom

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Lidelser i blodet og lymfesystemet*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi ¹⁾
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormalt natrium i blodet, hypokalcæmi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, søvnløshed
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack ¹⁾ , rystelser, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øjne	Almindelig	Synshandicap, konjunktivitis, blefaritis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Øre og labyrint	Almindelig	Svimmelhed
	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-aneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebitis
Luftveje, thorax og mediastinum *	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, lungebetændelse, pleuraeffusion ¹⁾
	Sjælden	Lungefibrose ¹⁾
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter, kvalme og opkast
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflukssygdom, Sicca syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatitis, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation ¹⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzzymer Kolecystitis og kolelithiasis, leversteatose, steatose, forhøjet bilirubin
	Ikke almindelig	
	Sjælden	Hepatitis reaktivering af hepatitis B ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt),
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onykolyse, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , kløe
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erytemer multifforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitis ¹⁾ , lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer ¹⁾
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk erytematøs lupus
	Sjælden	Lupus-lignende syndrom ¹⁾
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyreinsufficiens, hæmaturi
	Ikke almindelig	Nykturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Erektile dysfunktion

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet *	Meget almindelig	Reaktioner på injektionsstedet (inklusive erytem på injektionsstedet)
	Almindelig	Brystsmerter, ødem, feber ¹⁾
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), positiv auto-antistof test (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlaktatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse ²⁾
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive åben-label forlængelsesstudie

¹⁾ inklusive spontane rapporter

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitis

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner ved injektionsstedet

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner ved injektionsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2 % af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

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

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

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk 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. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 93 patienter med en eksponering på 65,3 patientår i et adalimumab-studie hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

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

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede åbne opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galdeveje

I de kontrollerede kliniske fase 3-studier af adalimumab hos patienter med reumatoid artrit og psoriasisartrit med en kontrolperiode på 4 til 104 uger forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 3,7 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,6 % af de kontrolbehandlede 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 kontrolbehandlede 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 juvenil idiopatisk artrit, som var fra 2 til <4 år.

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

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrolbehandlede 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 hidradenitis suppurativa med en kontrolperiode af 12 til 16 ugers varighed, forekom ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,3 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 0,6 % af de kontrolbehandlede patienter.

I kontrollerede studier med adalimumab hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en medianeksposering på 166,5 dage og 105,0 dage hos henholdsvis adalimumab-behandlede og kontrolbehandlede patienter, forekom ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % af adalimumab-behandlede patienter og hos 2,4 % af kontrolbehandlede patienter.

I det kontrollerede fase 3-studie med adalimumab hos patienter med pædiatrisk colitis ulcerosa (N=93), som evaluerede virkning og sikkerhed for en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver anden uge (N=31) og en vedligeholdelsesdosis på 0,6 mg/kg (højst 40 mg) hver uge (n=32) efter induktionsdosering tilpasset legemsvægt på 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (højst 80 mg) ved uge 2 (N=63) eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (højst

160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (højest 80 mg) ved uge 2 (N=30), forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % (1/93) af patienterne.

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

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske 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. LÆGEMIDLETS EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) hæmmere. ATC-kode: L04AB04

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

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder sig specifikt til TNF og neutraliserer TNF's biologiske funktion ved at blokere dets interaktion med p55 og p75 celleoverfladiske TNF-receptorer.

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

Farmakodynamiske virkninger

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Rheumatoid artrit

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

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

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, 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 guldsalt. Patienterne blev randomiseret til 40 mg adalimumab eller placebo hver anden uge i 24 uger.

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

RA-studie VI og VII evaluerede hver 60 patienter ≥ 18 år med moderat til alvorlig aktiv reumatoid artrit. De inkluderede patienter var enten nuværende brugere af adalimumab 40 mg/0,8 ml, der bedømte deres gennemsnitlige smerter ved injektionsstedet som mindst 3 cm (på én 0-10 cm VAS (visual analog skala)) eller biologisk naive patienter, der påbegyndte adalimumab 40 mg/0,8 ml.

Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt dosis adalimumab 40 mg/0,8 ml eller adalimumab 40 mg/0,4 ml, efterfulgt af en enkelt injektion med den modsatte behandling ved deres næste dosis.

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

ACR-respons

Procentdelen af adalimumab-behandlede patienter, der opnåede ACR 20, 50 og 70 respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for en dosis på 40 mg hver anden uge er opsummeret i Tabel 5.

Tabel 5.
ACR-respons i placebokontrollerede studier
(procentdel af patienter)

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

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

^b 40 mg adalimumab givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

** p < 0,01, adalimumab over for placebo

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

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

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

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

I RA-studie V med patienter med reumatoid 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 virkningen blev opretholdt i 104 uger (se Tabel 6).

Tabel 6.
ACR-responser i RA-studie V
(procentdel af patienter)

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

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

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

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

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

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ($p < 0,001$) og adalimumab-monoterapi ($p < 0,001$) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens ($p = 0,447$). Ud af 342 patienter som startede i det åbne forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab monoterapi eller adalimumab/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionsscore og ledspalteforsnævring (JSN). Der blev observeret en significant mindre radiografisk progression hos adalimumab-/methotrexat-patienter end hos patienter som alene fik methotrexat efter 6 måneder og 12 måneder (se Tabel 7).

I den åbne forlængelse af RA-studie III opretholdtes reduktionen i progressionshastigheden af strukturel ødelæggelse i 8 og 10 år hos en delmængde af patienterne. 81 af 207 patienter, der oprindeligt blev behandlet med 40 mg 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 7.
Gennemsnitlige radiografiske ændringer over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % sikkerhedsgrænse ^b)	p-værdi
TSS (total sharp score)	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a methotrexat

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

^c Baseret på ranganalyse

^d Ledspalteforsnævring

I RA-studie V blev strukturel ledskade vurderet radiografisk og udtrykt som ændring i modificeret Total Sharp Score (se Tabel 8).

Tabel 8.
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
TSS (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 methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U-test.

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

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

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

Livskvalitet og fysisk funktion

Helbredsrelateret livskvalitet og fysisk funktion blev evalueret ud fra et fysisk funktionsevneindeks fra *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) i de fire originale adækvate og velkontrollerede studier, som var et allerede specificeret primært endepunkt ved uge 52 i RA-studie III. Alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier viste statistisk signifikant større forbedring ifølge HAQ's fysiske funktionsevneindeks fra *baseline* til 6. måned sammenlignet med placebo, og i RA-studie III blev det samme set efter 52 uger. Resultater fra *Short Form Health Survey* (SF 36) for alle doser/skemaer for adalimumab i alle fire studier understøtter disse resultater med statistisk signifikant værdi for *physical component summary* (PCS) såvel som med statistisk signifikant værdi for smerte- og vitalitetsområde for 40 mg dosering hver anden uge. Et statistisk signifikant fald i værdierne for træthed, målt ved 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. Virkningen blev opretholdt i 104 uger. Ud af 250 patienter som afsluttede det åbne forlængelsesstudie blev forbedring af fysisk funktion opretholdt gennem 10 års behandling.

Smerter ved injektionsstedet

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

Psoriasis

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

I Psoriasis-studie I (REVEAL) blev 1.212 patienter evalueret i tre behandlingsperioder. I periode A fik patienterne placebo eller adalimumab i en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Efter 16 ugers behandling gik de patienter, der mindst havde opnået

et PASI 75-respons (forbedring i PASI-score på mindst 75 % i forhold til *baseline*), over i periode B og fik åben 40 mg adalimumab hver anden uge. Patienter, der opretholdt $\geq$ PASI 75-respons ved uge 33, og som oprindeligt var randomiseret til aktiv behandling i periode A, blev randomiseret igen i periode C til at få enten 40 mg adalimumab hver anden uge eller placebo i yderligere 19 uger. På tværs af alle behandlingsgrupper var den gennemsnitlige *baseline*-PASI-score 18,9, og *baseline*-PGA-score varierede fra “moderat” (53 % af de inkluderede patienter) til “alvorlig” (41 %) og “meget alvorlig” (6 %).

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

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

I Psoriasis-studie I og II var det primære endepunkt den andel af patienterne, som opnåede et PASI 75-respons i forhold til *baseline* ved uge 16 (se Tabel 9 og 10).

Tabel 9.
Ps Study I (REVEAL) – virkningsresultater ved uge 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Klar/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation		
^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo		

Tabel 10.
Ps Study II (CHAMPION) – virkningsresultater ved uge 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: Clear/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a $p < 0,001$ adalimumab vs. placebo			
^b $p < 0,001$ adalimumab vs. methotrexat			
^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo			
^d $p < 0,05$ adalimumab vs. methotrexat			

I Psoriasis-studie I oplevede 28 % af de patienter, som opnåede PASI 75-respons, og som blev genrandomiseret til placebo i uge 33, “tab af tilstrækkeligt respons” (PASI-score efter uge 33 og ved

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

I alt 233 PASI 75-respondenter ved uge 16 og 33 fik kontinuerlig adalimumab-behandling i 52 uger i Psoriasis-studie I og fortsatte med adalimumab i det åbne forlængelsesstudie. PASI 75- og PGA *clear/minimal* responsrater hos disse patienter var henholdsvis 74,7 % og 59,0 % efter yderligere 108 ugers åben-behandling (i alt 160 uger). I en analyse af non-respondenter, defineret som patienter, som udgik af studiet på grund af bivirkninger eller manglende virkning, eller hvor dosis blev trappet op var PASI 75- og PGA *clear/minimal* responsrater henholdsvis 69,6 % og 55,7 % efter yderligere 108 ugers 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 "clear" eller "minimal" efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var bivirkningsprofilen sammenlignelig med bivirkningsprofilen før behandlingsafbrydelse.

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

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

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

Psoriasis Study IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo i 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben adalimumab behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede *the Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *the Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *the Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se Tabel 11). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering ($BSA \geq 10$ % (60 % af patienterne) og $BSA < 10$ % og ≥ 5 % (40 % af patienterne)).

Tabel 11.
Ps Study IV-virkningsresultater ved 16, 26 og 52 uger

Endepunkt	Uge 16 Placebo-kontrolleret		Uge 26 Placebo-kontrolleret		Uge 52 Ublindet
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg hver anden uge N = 109	adalimumab 40 mg hver anden uge N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F clear/minimal og ≥ 2-gradsforbedring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentvis ændring i total fingernegls-NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Klinisk respons

Reduktion af inflammatoriske læsioner og forebyggelse af forværring af abscesser og suppurerende fistler blev evalueret ved hjælp af "Hidradenitis Suppurativa Clinical Response" (HiSCR; mindst 50 % reduktion i det totale antal abscesser og inflammatoriske noduli og uden stigning i antallet af abscesser og suppurerende fistler i forhold til *baseline*). Reduktion i HS-relateret hudsmerte blev evalueret ved

hjælp af en numerisk vurderingsskala hos patienter, som gik ind i studiet med start-*baseline* score på 3 eller højere på en skala med 11 trin.

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

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

	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentligt	Placebo	Adalimumab 40 mg ugentligt
Hidrosadenitis suppurativa klinisk respons (HiSCR) ^a	N = 154	N = 153	N = 163	N = 163
	40 (26,0 %)	64 (41,8 %)*	45 (27,6 %)	96 (58,9 %)**
≥ 30 % reduktion af hudsmerte ^b	N = 109	N = 122	N = 111	N = 105
	27 (24,8 %)	34 (27,9 %)	23 (20,7 %)	48 (45,7 %)**
^a * <i>P</i> < 0,05, ** <i>P</i> < 0,001, adalimumab i forhold til placebo Blandt alle randomiserede patienter. ^b Blandt patienter med HS-relateret evaluering af hudsmerte ≥ 3 ved <i>baseline</i> , baseret på en numerisk klassificeringsskala 0 - 10; 0 = ingen hudsmerte, 10 = hudsmerte så slemme 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 (henholdsvis 23,0 % vs. 11,4 %) og suppurerende fistler (henholdsvis 30,0 % vs. 13,9 %) i de første 12 uger af HS-studie I og II.

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

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

Tabel 13.
Andel af patienter^a, som opnåede HiSCR^b ved uge 24 og 36 efter tildeling af behandling ved uge 12 (fra ugentlig adalimumab)

	Placebo (behandlingen afbrydes) N = 73	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 70	Adalimumab 40 mg ugentligt N = 70
Ved uge 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Ved uge 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Patienter med minimum ét delvist respons på adalimumab 40 mg ugentlig efter 12 ugers behandling. ^b Patienter, som opfyldte protokol-specifikke kriterier for tab af respons eller ingen forbedring, udgik af studierne og blev talt som non-respondere.			

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

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

Crohns sygdom

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

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

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

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

Tabel 14.
Induktion af klinisk remission og respons
(Procentdel af patienterne)

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

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

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

Raterne for klinisk remission forblev forholdsvis konstante uanset tidligere TNF-antagonist-eksposition.

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

Tabel 15.
Vedligeholdelse af klinisk remission og respons
(Procentdel af patienterne)

	Placebo	40 mg adalimumab hver anden uge	40 mg adalimumab hver uge
Ved 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)**
Ved 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 parvis sammenligning af proportioner

**p < 0,02 for adalimumab vs. placebo parvis sammenligning af proportioner

^a Af de der 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 patienter med respons (se pkt. 4.2).

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

Livskvalitet

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

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

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

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

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

Resultater fra den samlede UC-II studiepopulation er vist i Tabel 16.

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

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

Klinisk remission er en Mayo-score ≤ 2 uden nogen delscore > 1 .

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

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

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

^a Af de der fik kortikosteroider ved *baseline*

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

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

Patienter fra studie UC-I og UC-II havde mulighed for at indgå i et 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 virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier (UV I og UV II) hos voksne patienter med non-infektøs intermediær, posterior og pan-uveitis; patienter med isoleret anterior uveitis blev ekskluderet. Patienterne fik placebo eller en startdosis af adalimumab på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis. Samtidige faste doser af ikke-biologiske immunsuppressiva var tilladt.

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

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

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

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

Klinisk respons

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

Tabel 17.
Tid til behandlingssvigt i studie UV-I og UV-II

Analyse behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Mediantid til behandlingssvigt (måneder)	HR ^a	CI 95 % for HR ^a	p Værdi ^b
tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i studie UV-I						
primær analyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i studie UV-II						
primær analyse (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

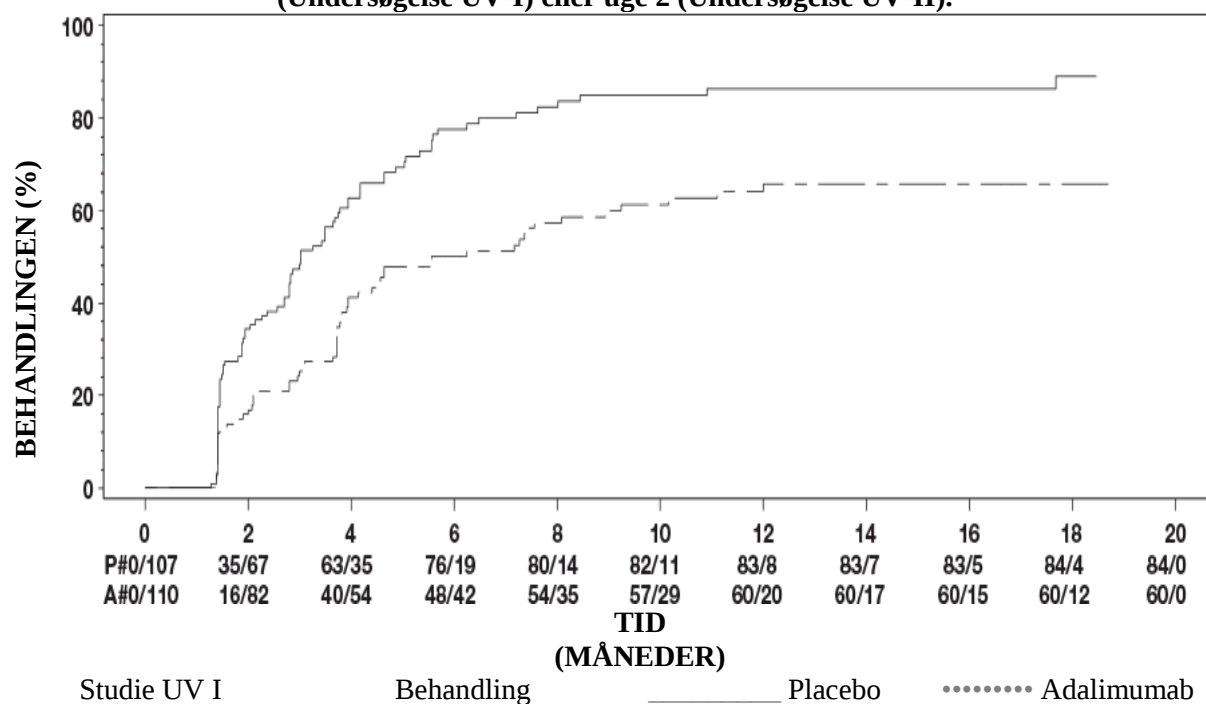
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censored på tidspunktet for frafald.

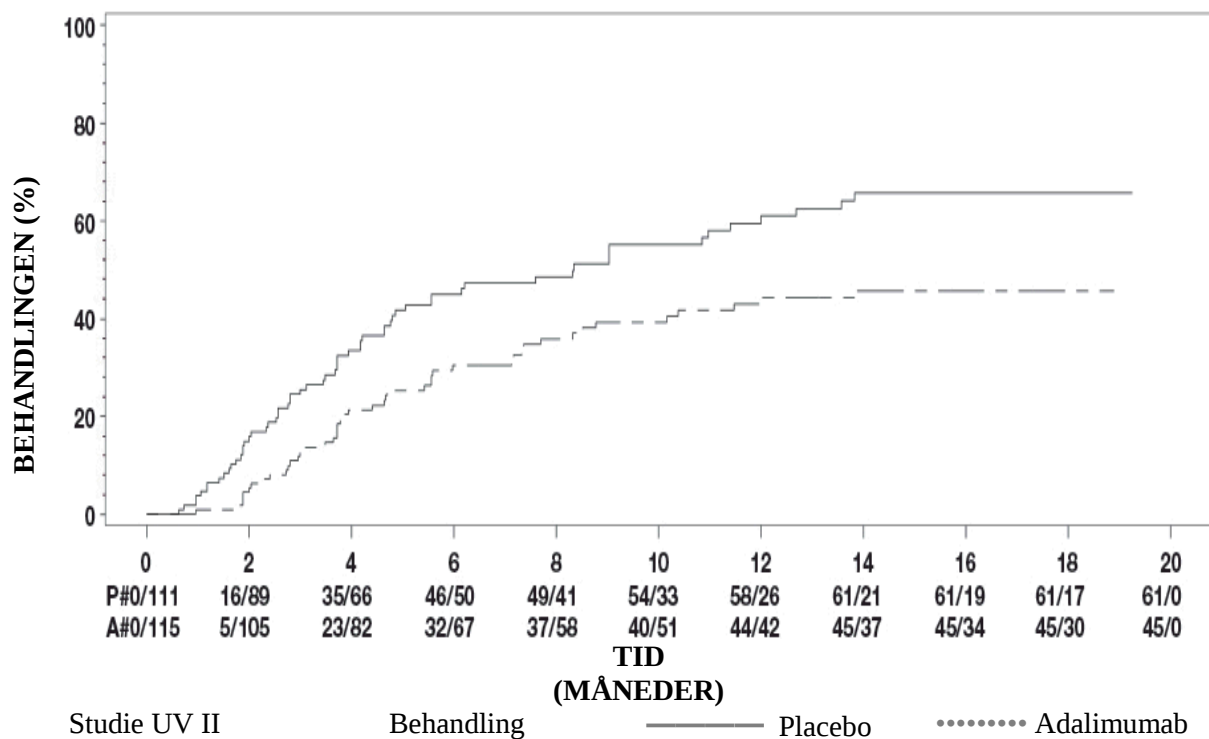
^a HR af adalimumab vs placebo ved regressionsanalyse med behandling som baggrundsvariabel.

^b 2-sidet P-værdi fra log rank test.

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

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





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

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

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

Livskvalitet

I begge kliniske studier blev patient-rapporterede oplysninger om synsrelateret funktion målt ved anvendelse af NEI VFQ-25. 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Hidradenitis suppurativa hos unge

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

Crohns sygdom hos børn

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

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

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

Tabel 18 Vedligeholdelsesregime

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

Virkningsresultater

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

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

Tabel 19.
Pædiatrisk CD-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 20.
Pædiatrisk CD-studie
Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler

	Standard-dosis 40/20 mg hver anden uge	Lav-dosis 20/10 mg hver anden uge	P-værdi ¹
Seponering af kortikosteroider	N = 33	N = 38	
Uge 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Uge 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Seponering af 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 sammenligning af standard-dosis *versus* lav-dosis.

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

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

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

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

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

Pædiatrisk colitis ulcerosa

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

I studiets induktionsperiode blev 77 patienter randomiseret 3:2 til at modtage dobbeltblindet behandling med adalimumab ved en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 eller en induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2. Begge grupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6. Efter en ændring af studiedesignet fik de resterende 16 patienter, der var indskrevet i induktionsperioden, open-label behandling med adalimumab ved induktionsdosis på 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2.

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

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

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

Virkningsresultater

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

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

Tabel 21: Klinisk remission ifølge PMS ved 8 uger

	Adalimumab^a Maksimalt 160 mg ved uge 0 / placebo ved uge 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Maksimalt 160 mg ved uge 0 og uge 1 N=47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0, placebo ved uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (højst 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 ^c Eksklusive en open-label induktionsdosis adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalt 160 mg) ved uge 0 og uge 1 og 1,2 mg/kg (maksimalt 80 mg) ved uge 2 Note 1: Begge induktionsgrupper fik 0,6 mg/kg (maksimalt 40 mg) ved uge 4 og uge 6 Note 2: Patienter med manglende værdier ved uge 8 blev anset for ikke at have opfyldt endepunktet		

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

Tabel 22: Virkningsresultater ved 52 uger

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

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

Tabel 23: Resultater for eksplorative endepunkter ifølge PUCAI

	Uge 8
--	--------------

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

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

Livskvalitet

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

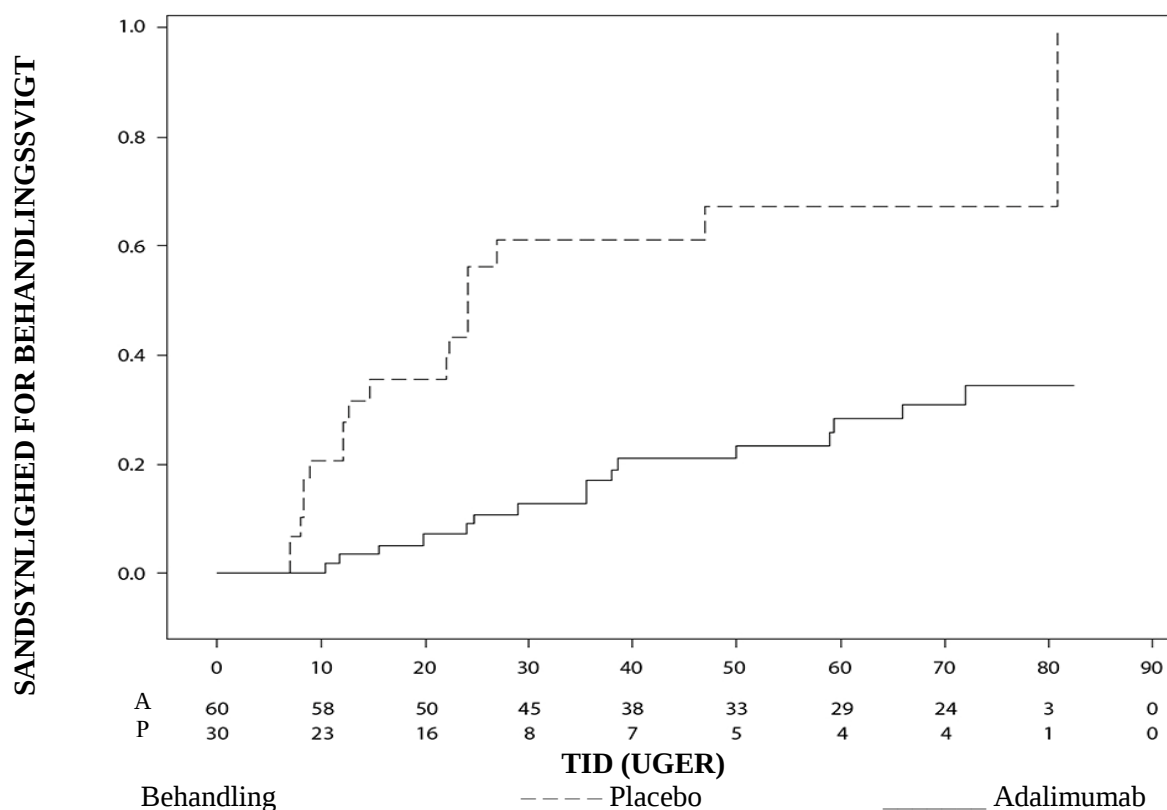
Det primære endepunkt var ”tid til behandlingssvigt”. Behandlingssvigt blev defineret som en forværring eller vedvarende ikke-forbedret øjeninflammation eller delvis forbedret øjeninflammation

med udvikling af vedvarende øjenkomorbiditeter eller forværring af øjenkomorbiditeter, uden anvendelse af samtidig medicinering og afbrydelse af behandling i en udvidet tidsperiode.

Klinisk respons

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

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



Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko), A = Adalimumab (Antal med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

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

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

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

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

Adalimumab-eksponering hos unge HS-patienter er baseret på population-farmakokinetiske modeller og simulering af farmakokinetik hos andre pædiatriske patienter på tværs af indikationer (pædiatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pædiatrisk Crohns sygdom og entesopati-relateret artrit). Det anbefalede HS-doseringsregime til unge er 40 mg hver anden uge. Unge med høj kropsvægt og utilstrækkeligt respons kan have fordel af at få den anbefalede voksendosis på 40 mg hver uge, da adalimumab-eksponeringen kan påvirkes af kropsstørrelse.

Hos patienter med Crohns sygdom, blev der i induktionsperioden med induktionsregime på 80 mg adalimumab i uge 0 fulgt af 40 mg adalimumab i uge 2, opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 5,5 µg/ml. Ved et induktionsregime på 160 mg adalimumab i uge 0 fulgt af 80 mg adalimumab i uge 2 blev opnået dal-serumkoncentrationer af adalimumab på ca. 12 µg/ml i 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 (±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 laveste (±SD) adalimumab-koncentration $9,5 \pm 5,6$ µg/ml for standard-dosis-gruppen og $3,5 \pm 2,2$ µg/ml for lavdosis-gruppen ved uge 52. De gennemsnitlige dal-koncentrationer blev opretholdt hos patienter, som fortsatte med at få adalimumab-behandling hver anden uge i 52 uger. Hos patienter, hvis dosering øgedes fra hver anden uge til ugentlig, var den gennemsnitlige (±SD) serum-koncentration af adalimumab $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg ugentlig) og $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg ugentlig) ved uge 52.

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

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

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

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

Farmakokinetiske og farmakokinetiske/farmadynamiske populationsmodeller og simulering viser sammenlignelig adalimumab-eksponering og virkning hos patienter behandlet med 80 mg hver anden

uge, når der sammenlignes med 40 mg hver uge (herunder voksne patienter med RA, HS, UC, CD eller psoriasis, unge patienter med HS og pædiatriske patienter ≥ 40 kg med CD og UC).

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

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

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

Elimination

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

Nedsat lever- eller nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eddikesyre
Natriumacetattrihydrat
Glycin
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

En enkelt Yuflyma fyldt injektionssprøjte eller fyldt pen kan opbevares ved temperaturer op til maksimalt 25° C i en periode på op til 31 dage. Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 31 dages perioden.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyler med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

Sprøjten er lavet af type I-glas med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyler med en beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen til patientanvendelse og indeholdende en fyldt injektionssprøjte. Sprøjten inde i pennen er lavet af type 1-glas med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyler med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt pen (0,8 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.
- 3 fyldte penne (0,8 ml steril opløsning), med 4 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11 februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Yuflyma 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar til let opaliserende, farveløs til lysebrun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær Juvenil idiopatisk artrit

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

Entesopati relateret artrit

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Pædiatrisk Crohns sygdom

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

Pædiatrisk uveitis

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

4.2 Dosering og administration

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

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

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

Dosering

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit fra 2 år

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

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

Patientvægt	Dosering
10 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

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

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

Entesopati-relateret artrit

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

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

Patientvægt	Dosering
15 kg til < 30 kg	20 mg hver anden uge
≥ 30 kg	40 mg hver anden uge

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

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

Crohns sygdom hos børn

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

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

Patientvægt	Induktionsdosering	Vedligeholdelsesdosering startende ved uge 4
< 40 kg	40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2 Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering: 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2	20 mg hver anden uge
≥ 40 kg	80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2 Hvis der er brug for et hurtigere behandlingsrespons, kan nedenstående dosis anvendes med opmærksomheden rettet mod, at risikoen for bivirkninger kan være øget med den højere induktionsdosering: 160 mg i uge 0 og 80 mg i uge 2	40 mg hver anden uge

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

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

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

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

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

Pædiatrisk uveitis

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

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

Tabel 5. Yuflyma-dosis til pædiatriske patienter med uveitis

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

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

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

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

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

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

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

Administration

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

Yuflyma er tilgængelig i andre styrker og lægemiddelformer.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

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

Behandling med Yuflyma bør ikke initieres hos patienter med aktive infektioner, herunder kroniske eller lokaliserede infektioner, før infektionerne er under kontrol. Hos patienter, som har været eksponeret for tuberkulose, og patienter, som har rejst i områder med høj risiko for tuberkulose eller endemisk mykose, såsom histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose, skal risiko og fordele ved behandling med Yuflyma overvejes, inden behandlingen iværksættes (se *Andre opportunistiske infektioner*).

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

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner, inklusive sepsis, forårsaget af bakterier, mykobakterier, invasive svampe, parasitter, virus eller andre opportunistiske infektioner, såsom listeriose, legionella 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 septikæmi. Der er rapporteret om indlæggelse eller letale udfald associeret med infektioner.

Tuberkulose

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

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

I alle situationer beskrevet nedenfor skal balancen mellem fordele/ulemper ved behandling tages meget nøje i betragtning.

Hvis der er mistanke om latent tuberkulose, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres.

Hvis der diagnosticeres 'latent' tuberkulose, skal profylaktisk behandling mod tuberkulose påbegyndes i overensstemmelse med lokale anbefalinger, inden behandling med Yuflyma startes.

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

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

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

Andre opportunistiske infektioner

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

For patienter, som udvikler tegn og symptomer, såsom feber, utilpashed, vægttab, svedeture, hoste, dyspnø, og/eller pulmonale infiltrater eller anden alvorlig systemisk sygdom med eller uden samtidig chok, bør en invasiv svampeinfektion mistænkes, og administration af Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, bør overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion gennem behandlingen og i adskillige måneder efter afslutningen af behandlingen. Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anti-viral behandling i kombination med TNF-antagonister for at forebygge HBV-reaktivering hos patienter, som er bærere af HBV. Hos patienter, der udvikler reaktivering af HBV, bør Yuflyma 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 Yuflyma overvejes til patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet eller det perifere nervesystem, og seponering skal overvejes, hvis nogle af disse sygdomme forværres. Der er en kendt sammenhæng mellem intermediær uveitis og demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet. Før initiering af Yuflyma 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 Yuflyma straks ophøre og egnet behandling påbegyndes.

Immunsuppression

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

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

kan det ikke udelukkes, at der er en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi og andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister .

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

Sjældne post-marketing tilfælde af hepatosplenisk T-celle lymfom er blevet identificeret hos patienter, der blev behandlet med adalimumab. Denne sjældne type af T-celle lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Nogle af disse hepatosplenisk T-celle lymfomer med adalimumab er forekommet hos unge voksne patienter i samtidig behandling med azathioprin eller 6-mercaptopurin for inflammatorisk tarmsygdom. Den potentielle risiko ved kombination af azathioprin eller 6-mercaptopurin med Yuflyma bør nøje overvejes. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle lymfom hos patienter, der bliver behandlet med Yuflyma, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er ikke gennemført nogen studier med patienter, der tidligere har haft maligniteter, eller hos hvem behandling med adalimumab er fortsat med efterfølgende udvikling af maligniteter. Der bør derfor udvises ekstra forsigtighed, hvis behandling med Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma, udvikler tegn og symptomer på blod dyskrasi (f.eks. vedvarende feber, blå mærker, blødning, blegthed). Hos patienter med bekræftede signifikante hæmatologiske abnormiteter bør det overvejes at afbryde behandlingen med Yuflyma.

Vaccinationer

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

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

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

Hjerteinsufficiens

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

Autoimmune processer

Behandling med Yuflyma kan medføre dannelse af autoimmune antistoffer. Det vides ikke, hvilken virkning langtidsbehandling med adalimumab har på udviklingen af autoimmune sygdomme. Hvis en patient efter behandling med Yuflyma 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 Yuflyma (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af biologiske DMARD eller TNF-antagonister

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

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

Kirurgi

Der er begrænset erfaring med sikkerhed efter kirurgiske indgreb hos patienter i behandling med adalimumab. Den lange halveringstid for adalimumab bør tages med i overvejelserne, når der planlægges kirurgisk indgreb. En patient, som har behov for et kirurgisk indgreb under behandling med Yuflyma, 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 på, at adalimumab ikke forværrer eller forårsager forsnævring.

Ældre

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

Pædiatrisk population

Se vaccinationer ovenfor.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,2 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Adalimumab blev undersøgt hos 9.506 patienter i pivotale kontrollerede og åbne studier i op til 60 måneder eller mere. Disse studier omfattede patienter med reumatoid artrit af kortere og længere sygdomsvarighed, Juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og 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 dobbeltblinded, kontrollerede del af de pivotale studier, udgjorde 5,9 % for patienter, der fik adalimumab, og 5,4 % for kontrolbehandlede patienter.

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Tabel over bivirkninger

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

Tabel 6
Bivirkninger

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 bløddelsinfektioner (inklusive paronychia, cellulitis, impetigo, nekrotiserende fasciitis og herpes zoster), øreinfektioner, orale infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes og tandinfektioner), reproduktive tarminfektioner (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvejsinfektioner (inklusive pyelonephritis), svampeinfektioner, ledinfektioner
	Ikke almindelig	Neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis), opportunistiske infektioner og tuberkulose (inklusive kokcidioidomykose, histoplasmose og mycobakterium avium complex-infektion), bakterielle infektioner, øjeninfektioner, diverticulitis ¹⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
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 (kutant neuroendokrint karcinom ¹⁾ , Kaposi sarkom
Lidelser i blodet og lymfesystemet*	Meget almindelig	Leukopeni (inklusive neutropeni og agranulocytose), anæmi
	Almindelig	Leukocytose, trombocytopeni
	Ikke almindelig	Idiopatisk trombocytopenisk purpura
	Sjælden	Pancytopeni
Immunsystemet*	Almindelig	Hypersensitivitet, allergier (inklusive sæsonbestemt allergi)
	Ikke almindelig	Sarkoidose ¹⁾ , vaskulitis
	Sjælden	Anafylaksi ¹⁾
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser	Meget almindelig	Forhøjede niveauer af lipider
	Almindelig	Hypokaliæmi, forhøjet urinsyre, unormalt natrium i blodet, hypokalcæmi, hyperglykæmi, hypofosfatæmi, dehydrering
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Humørsvingninger (inklusive depression), angst, søvnløshed

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Nervesystemet *	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Paræstesi (inklusive hypæstesi), migræne, nerverodskompression
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack ¹⁾ , rystelser, neuropati
	Sjælden	Multipel sklerose, demyeliniserende sygdomme (f.eks. opticus neuritis, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Øjne	Almindelig	Synshandicap, konjunktivitis, blefaritis, hævede øjne
	Ikke almindelig	Diplopi
Øre og labyrint	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Døvhed, tinnitus
Hjerte *	Almindelig	Takykardi
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt ¹⁾ , arytmisk kongestiv hjertesvigt
	Sjælden	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension, rødme, hæmatom
	Ikke almindelig	Aorta-aneurisme, vaskulær arteriel okklusion, tromboflebitis
Luftveje, thorax og mediastinum *	Almindelig	Astma, dyspnø, hoste
	Ikke almindelig	Lungeemboli ¹⁾ , interstitiel lungesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom, lungebetændelse, pleuraeffusion ¹⁾
	Sjælden	Lungefibrose ¹⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter, kvalme og opkast
	Almindelig	Gastrointestinal blødning, dyspepsi, gastroøsofageal reflukssygdom, Sicca syndrom
	Ikke almindelig	Pankreatitis, dysfagi, ansigtsødem
	Sjælden	Intestinal perforation ¹⁾
Lever og galdeveje *	Meget almindelig	Forhøjede leverenzymer Kolecystitis og kolelithiasis, leversteatose, steatose, forhøjet bilirubin
	Ikke almindelig	
	Sjælden	Hepatitis reaktivering af hepatitis B ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Ikke kendt	Leversvigt ¹⁾
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt (inklusive eksfoliativt udslæt),
	Almindelig	Forværring eller nye udbrud af psoriasis (herunder palmoplantar pustuløs psoriasis) ¹⁾ , urticaria, blå mærker (inklusive purpura), dermatitis (inklusive eksem), onykolyse, hyperhidrose, alopeci ¹⁾ , kløe
	Ikke almindelig	Nattesved, ar
	Sjælden	Erytemer multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnsons syndrom ¹⁾ , angioødem ¹⁾ , kutan vaskulitis ¹⁾ , lichenoid hudreaktion ¹⁾
	Ikke kendt	Forværring af dermatomyositis-symptomer ¹⁾

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkning
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
	Almindelig	Muskelspasmer (inklusive forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i blodet)
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, systemisk erytematøs lupus
	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, feber ¹⁾
	Ikke almindelig	Inflammation
Undersøgelser*	Almindelig	Forstyrrelser i koagulationssystemet og af blødning (inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid), positiv auto-antistoftest (inklusive dobbeltstrenget DNA-antistof), forhøjet blodlaktatdehydrogenase
	Ikke kendt	Vægtforøgelse ²⁾
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Nedsat helingsevne

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

** inklusive åben-label forlængelsesstudie

¹⁾ inklusive spontane rapporter

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

Uveitis

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner ved injektionsstedet

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn havde 12,9 % af de patienter, som blev behandlet med adalimumab, reaktioner ved injektionsstedet (erytem og/eller kløe, blødning, smerter eller hævelse) sammenlignet med 7,2 % af de patienter, som fik placebo eller aktiv kontrol. Reaktioner ved injektionsstedet gjorde det normalt ikke nødvendigt at indstille behandlingen med lægemidlet.

Infektioner

I de pivotale kontrollerede studier med voksne og børn var infektionshyppigheden 1,51 pr. patientår hos adalimumab-behandlede patienter og 1,46 pr. patientår hos placebo- og aktiv kontrolbehandlede patienter. Infektionerne var primært nasopharyngitis, øvre luftvejsinfektioner og sinusitis. De fleste patienter fortsatte med adalimumab, efter infektionen var overstået.

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

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

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 249 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 655,6 patientår i adalimumab-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulær juvenil idiopatisk artrit og entesopati-relateret arthritis). Desuden blev der ikke observeret maligniteter hos 192 pædiatriske patienter med en eksponering på 498,1 patientår i adalimumab-studier med pædiatriske patienter med Crohns sygdom. Der blev ikke observeret nogen maligniteter hos 77 pædiatriske patienter med en samlet eksponering på 80,0 patientår i adalimumab-studier hos pædiatriske patienter med kronisk plaque-psoriasis. I adalimumab-studier med pædiatriske patienter med uveitis blev der ikke observeret nogen maligniteter hos 60 pædiatriske patienter med en samlet eksposition på 58,4 patientår.

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

Når kontrollerede dele af disse studier og igangværende og afsluttede åbne opfølgingsstudier med en gennemsnitlig varighed på omkring 3,3 år inkluderende 6.427 patienter og med over 26.439 patientårs behandling kombineres, er den observerede hyppighed af maligniteter, fraset lymfomer og ikke-

melanom hudkræft, cirka 8,5 pr. 1.000 patient-år. Den fundne hyppighed af ikke-melanom hudkræft er cirka 9,6 pr. 1.000 patientår og den fundne hyppighed af lymfomer er cirka 1,3 pr. 1.000 patientår.

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

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

Autoantistoffer

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

Bivirkninger i lever og galdeveje

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

I kontrollerede fase 3-studier med adalimumab hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit i alderen fra 4 til 17 år og hos patienter med entesopatirelateret artrit i alderen fra 6 til 17 år forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 6,1 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,3 % af de kontrolbehandlede 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 juvenil idiopatisk artrit, som var fra 2 til <4 år.

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

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

I kontrollerede fase 3-studier af adalimumab hos patienter med plaque-psoriasis med en kontrolperiode på 12 til 24 uger forekom ALAT-stigninger $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8 % af de adalimumab-behandlede patienter og hos 1,8 % af de kontrolbehandlede 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 hos voksne patienter med uveitis (startdosis på 80 mg i uge 0 efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start i uge 1) i op til 80 uger med en medianeksponering på 166,5 dage og 105,0 dage hos henholdsvis adalimumab-behandlede og kontrolbehandlede patienter, forekom ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % af adalimumab-behandlede patienter og hos 2,4 % af kontrolbehandlede patienter.

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 leversygdomme, som kan optræde forud for leversvigt, såsom hepatitis, inklusive autoimmun hepatitis, hos patienter, som får adalimumab.

Samtidig behandling med azathioprin/6-mercaptopurin

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet i kliniske 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. LÆGEMIDLETS EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressiva, Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α) hæmmere. ATC-kode: L04AB04

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

Virkningsmekanisme

Adalimumab binder sig specifikt til TNF og neutraliserer TNF's biologiske funktion ved at blokere dets interaktion med p55 og p75 celleoverfladiske TNF-receptorer.

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

Farmakodynamiske virkninger

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

Efter behandling med adalimumab blev også observeret et hurtigt fald i CRP-niveau hos patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk arthritis, Crohns sygdom, colitis ulcerosa og hidrosadenitis suppurativa. Hos patienter med Crohns sygdom sås en reduktion i antallet af celler med ekspression af

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid arthritis hos voksne

Adalimumab er vurderet hos mere end 3.000 patienter i de kliniske reumatoid arthritis-studier. Adalimumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i fem randomiserede, dobbeltblinded 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 arthritis, hvor behandling var mislykket med mindst ét sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel, hvor methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg (10 mg ved methotrexat-intolerans) hver uge havde haft utilstrækkelig virkning, og hvor methotrexat-dosen forblev konstant på 10 til 25 mg hver uge. Doser på 20, 40 eller 80 mg adalimumab eller placebo blev givet hver anden uge i 24 uger.

RA-studie II evaluerede 544 patienter, der var ≥ 18 år, med moderat til alvorlig aktiv reumatoid arthritis, 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 arthritis, som havde haft et ikke-effektivt respons på methotrexat i doser på 12,5 til 25 mg eller som var intolerante over for 10 mg methotrexat hver uge. Der var tre grupper i dette studie. Den første fik placeboinjektioner hver uge i 52 uger. Den anden fik 20 mg adalimumab hver uge i 52 uger. Den tredje gruppe fik 40 mg adalimumab hver anden uge og placeboinjektioner i de øvrige uger. Efter at have gennemført de første 52 uger blev 457 patienter optaget i et 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 arthritis. Det var tilladt for patienterne at være enten fri for sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel eller at forblive i deres allerede eksisterende reumatologiske terapi, forudsat at terapien havde været stabil i mindst 28 dage. Disse terapier omfatter methotrexat, leflunomid, hydroxychloroquin, sulfasalazin og/eller 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 arthritis i tidligt stadium (gennemsnitlig sygdomsvarighed på mindre end 9 måneder). Dette studie vurderede virkningen af adalimumab 40 mg hver anden uge/methotrexat-kombinationsterapi, adalimumab monoterapi 40 mg hver anden uge og methotrexat-monoterapi med hensyn til reduktion af tegn, symptomer og hastigheden af progressionen af ledsader ved reumatoid arthritis i 104 uger. Efter at have gennemført de første 104 uger blev 497 patienter optaget i et åbent forlængelsesstudie, hvor 40 mg adalimumab blev administreret hver anden uge i op til 10 år.

Det primære endepunkt i RA-studie I, II og III og det sekundære endepunkt i RA-studie IV var den procentdel af patienter, som fik ACR 20-respons i uge 24 eller 26. Det primære endepunkt i RA-studie V var procentdelen af patienter, som opnåede et ACR 50 respons i uge 52. Studierne III og V havde yderligere primære endepunkter i uge 52 med forsinket sygdomsprogression (bestemt ud fra røntgenresultater). RA-studie III havde også et primært endepunkt, som var ændringer i livskvalitet.

ACR-respons

Procentdelen af adalimumab-behandlede patienter, der opnåede ACR 20, 50 og 70 respons, var konsistent mellem RA-studie I, II og III. Resultaterne for en dosis på 40 mg hver anden uge er opsummeret i Tabel 7.

Tabel 7.
ACR-respons i placebokontrollerede studier
(procentdel af patienter)

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

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

^b 40 mg adalimumab givet hver anden uge

^c MTX = methotrexat

** p < 0,01, adalimumab over for placebo

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

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

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

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

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

Tabel 8.
ACR-responser i RA-studie V
(procentdel af patienter)

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

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

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

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

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

I uge 52 opnåede 42,9 % af patienterne, som fik adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi, klinisk remission (DAS28 < 2,6) sammenlignet med 20,6 % af patienterne, som fik methotrexat-monoterapi og 23,4 % af patienterne, som fik adalimumab-monoterapi. Adalimumab/methotrexat-kombinationsterapi var klinisk og statistisk bedre end methotrexat-monoterapi ($p < 0,001$) og adalimumab-monoterapi ($p < 0,001$) i opnåelsen af lav sygdomstilstand hos patienter med nylig diagnosticeret moderat til alvorlig reumatoid artrit. Responset i de to monoterapi-arme var ens ($p = 0,447$). Ud af 342 patienter som startede i det åbne forlængelsesstudie og blev randomiseret til adalimumab monoterapi eller adalimumab/methotrexat kombinationsterapi, afsluttede 171 patienter 10 års behandling med adalimumab. Ud af disse var 109 patienter (63,7 %) i remission efter 10 år.

Radiografisk respons

I RA-studie III, hvor de adalimumab-behandlede patienter havde haft reumatoid artrit gennemsnitlig i 11 år, blev den strukturelle ødelæggelse af leddene vurderet radiografisk og udtrykt som ændringer i modificeret Total Sharp Score (TSS) og dennes delkomponenter, erosionscore 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 9).

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

Tabel 9.
Gennemsnitlige radiografiske ændringer over 12 måneder i RA-studie III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg hver anden uge	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % sikkerhedsgrænse ^b)	p-værdi
TSS (total sharp score)	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosionsscore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a methotrexat

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

^c Baseret på ranganalyse

^d Ledspalteforsnævring

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

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

	MTX n = 257 (95 % konfidens- interval)	Adalimumab n = 274 (95 % konfidens- interval)	Adalimumab/MTX n = 268 (95 % konfidens- interval)	p-værdi ^a	p-værdi ^b	p-værdi ^c
TSS (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 methotrexat-monoterapi og adalimumab/methotrexat kombinationsbehandling ved anvendelse af Mann-Whitney U-test.

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

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

I den åbne forlængelse af RA-studie V hos patienter oprindeligt randomiseret til henholdsvis methotrexat monoterapi, adalimumab monoterapi eller kombinationsbehandling med adalimumab og methotrexat, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* ved år 10 i modificeret Total Sharp Score

10,8; 9,2 og 3,9. Den tilsvarende andel af patienter uden radiografisk progression var henholdsvis 31,3 %, 23,7 % og 36,7 % .

Livskvalitet og fysisk funktion

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

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

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

Plaque-psoriasis hos voksne

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

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

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

gennemsnitlige *baseline*-PASI-score 19,7, og *baseline*-PGA-score varierede sig fra “let” (<1 %) til “moderat” (48 %), “alvorlig” (46 %) og “meget alvorlig” (6 %).

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

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

Tabel 11.
Ps Study I (REVEAL) – virkningsresultater ved uge 16

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Klar/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procentdel af patienterne, som opnåede PASI 75-respons beregnet med justering for center variation		
^b p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabel 12.
Ps Study II (CHAMPION) – virkningsresultater ved uge 16

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg hver anden uge N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: Clear/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo			
^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexat			
^c p < 0,01 adalimumab vs. placebo			
^d p < 0,05 adalimumab vs. methotrexat			

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

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

I alt 347 stabile 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 "clear" eller "minimal" efter 16 ugers genbehandling, uanset om de fik tilbagefald i den behandlingsfri periode (69,1 % [123/178] for patienter, som fik tilbagefald, og 88,8 % [95/107] for patienter, som ikke fik tilbagefald). Under genbehandling var bivirkningsprofilen sammenlignelig med bivirkningsprofilen før behandlingsafbrydelse.

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

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

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

Psoriasis Study IV sammenlignede adalimumabs virkning og sikkerhed overfor placebo i 217 voksne patienter med moderat til svær neglepsoriasis. Patienterne fik en startdosis på 80 mg efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis eller placebo i 26 uger efterfulgt af åben adalimumab behandling i yderligere 26 uger. Vurdering af neglepsoriasis inkluderede *the Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), *the Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) og *the Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (se Tabel 13). Adalimumab viste en behandlingsfordel hos patienter med neglepsoriasis med forskellig omfang af hudinvolvering (BSA $\geq$ 10% (60 % af patienterne) og BSA<10 % og $\geq$ 5 % (40 % af patienterne)).

Tabel 13.
Ps Study IV-virkningsresultater ved 16, 26 og 52 uger

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

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

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

Induktion af klinisk remission (defineret som CDAI < 150) blev undersøgt i to studier, CD-studie I (CLASSIC I) og CD-studie II (GAIN). I CD-studie I blev 299 TNF-antagonist-naive patienter randomiseret til en af fire behandlingsgrupper: placebo i uge 0 og 2, 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2, 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 2, og 40 mg i uge 0 og 20 mg i uge 2. I CD-studie II blev 325 patienter, der ikke længere responderede eller var intolerante over for infliximab, randomiseret til at få enten 160 mg adalimumab i uge 0 og 80 mg i uge 2 eller placebo i uge 0 og 2. De primære non-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 14 viser rater for induktion af remission og respons i CD-studie I og CD-studie II.

Tabel 14.
Induktion af klinisk remission og respons
(Procentdel af patienterne)

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

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

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

Tabel 15.
Vedligeholdelse af klinisk remission og respons
(Procentdel af patienterne)

	Placebo	40 mg adalimumab hver anden uge	40 mg adalimumab hver uge
Ved 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)**
Ved 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 parvis sammenligning af proportioner

**p < 0,02 for adalimumab vs. placebo parvis sammenligning af proportioner

^a Af de der 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 inflammatorisk tarmsygdoms-spørgeskema (IBDQ) hos patienter randomiseret til adalimumab 80/40 mg og 160/80 mg sammenlignet med placebo, og i CD-studie III blev det også set ved uge 26 og 56 hos de adalimumab-behandlede-grupper sammenlignet med placebo-gruppen.

Uveitis hos voksne

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

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

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

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

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

Klinisk respons

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

Tabel 16.
Tid til behandlingssvigt i studie UV-I og UV-II

Analyse behandling	N	Behandlingssvigt N (%)	Mediantid til behandlingssvigt (måneder)	HR ^a	CI 95 % for HR ^a	p Værdi ^b
tid til behandlingssvigt i eller efter uge 6 i studie UV-I						
primær analyse (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
tid til behandlingssvigt i eller efter uge 2 i studie UV-II						
primær analyse (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

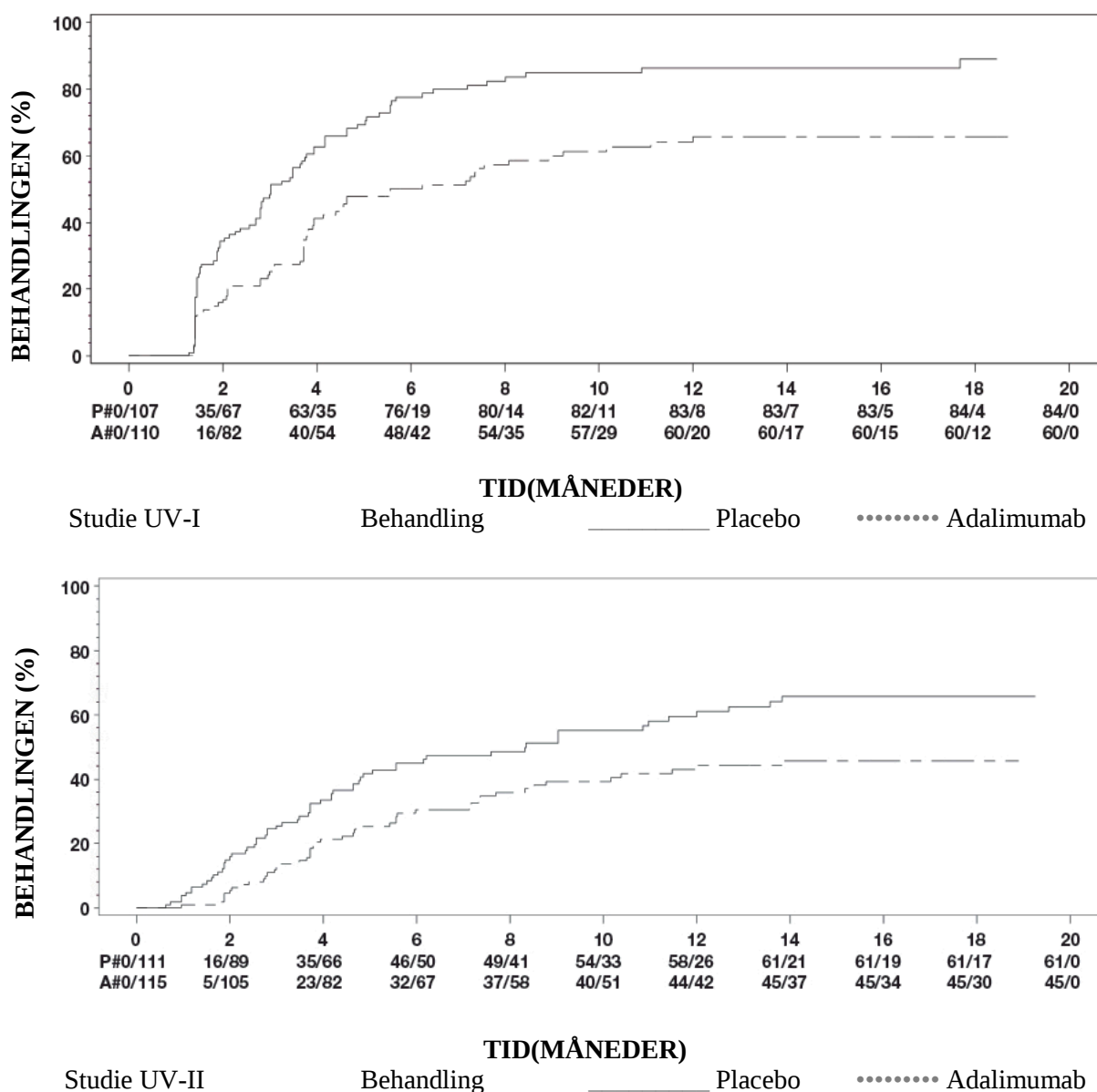
Note: Behandlingssvigt i eller efter uge 6 (Studie UV I) eller i eller efter uge 2 (Studie UV II) blev talt med som hændelser. Frafald, som skyldtes andet end behandlingssvigt, blev censoreret på tidspunktet for frafald.

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

^b 2-sidet P-værdi fra log rank test.

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

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



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

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

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

Livskvalitet

I begge kliniske studier blev patient-rapporterede oplysninger om synsrelateret funktion målt ved anvendelse af NEI VFQ-25. 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (pJIA)

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

pJIA I

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter-, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppestudie hos 171 børn (4-17 år) med polyartikulær JIA. I den åbne indkøringsfase blev patienterne stratificeret i to grupper – MTX-behandlede (methotrexat-behandlede) og ikke-MTX-behandlede. Patienter i stratummet af ikke-MTX-behandlede var enten aldrig blevet behandlet med MTX eller havde fået seponeret MTX mindst to uger før administration af studielægemidlet.

Patienterne fortsatte på faste doser NSAID og/eller prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag eller maksimalt 10 mg/dag) I den åbne indkøringsfase fik alle patienter 24 mg/m² op til maksimalt 40 mg adalimumab hver anden uge i 16 uger. Fordelingen af patienter i henhold til alder samt modtaget minimums-, median- og maksimumsdosis i den åbne indkøringsfase er vist i Tabel 17.

Tabel 17.

Fordeling af patienter i henhold til alder og adalimumab-dosis modtaget i OL LI-fasen

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

Patienter, der udviste pædiatrisk ACR 30-respons ved uge 16, var egnede til randomisering i den dobbeltblindede fase og fik enten adalimumab 24 mg/m² op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i yderligere 32 uger eller indtil opblussen af sygdommen. Kriterier for opblussen af sygdommen var defineret som en forværring på ≥ 30 % i forhold til *baseline* af ≥ 3 ud af 6 pædiatrisk ACR-hovedkriterier, ≥ 2 aktive led og en forbedring på > 30 % i ikke mere end 1 af de 6 kriterier. Efter 32 uger eller ved opblussen af sygdommen var patienterne egnede til inklusion i den åbne forlængelsesfase.

Tabel 18.
Pædiatrisk ACR 30-respons i JIA-studiet

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

^a Pædiatrisk ACR 30/50/70-responser ved uge 48 er signifikant bedre end responserne for placebo-behandlede patienter

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et åben-label, multicenter studie med 32 børn (2 - <4 år gamle eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg) med moderat til alvorlig aktiv polyartikulær JIA. Patienterne fik adalimumab 24 mg/m² legemsoverfladeareal op til maksimalt 20 mg som subkutan injektion hver anden uge i mindst 24 uger. I løbet af studiet fik de fleste patienter samtidig MTX, og et mindre antal rapporterede brug af kortikosteroider eller NSAIDs.

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

Entesopati relateret artrit

Adalimumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie hos 46 pædiatriske patienter (6-17 år) med moderat entesopati relateret artrit. Patienterne blev randomiseret til at få enten adalimumab 24 mg/m² legemsoverfladeareal (BSA) op til maksimalt 40 mg eller placebo hver anden uge i 12 uger. Den dobbeltblindede periode blev efterfulgt af en åben periode

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

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

Tabel 19.
Virkningsresultater ved uge 16 for pædiatrisk plaque-psoriasis

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg hver anden uge N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Væk/minimalt ^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 vedligeholdet i op til yderligere 52 uger uden nye sikkerhedsfund i den åbne del af studiet.

Crohns sygdom hos børn

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

glukokortikoid og/eller et immunmodulerende lægemiddel). Patienterne kunne også tidligere have mistet respons eller have været intolerante over for infliximab.

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

Ved uge 4 blev patienterne på basis af deres legemsvægt på det tidspunkt randomiseret 1:1 til enten lav-dosis- eller standard-dosis-vedligeholdelsesregime som vist i Tabel 20.

Tabel 20 Vedligeholdelsesregime

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

Virkningsresultater

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

Rater for klinisk remission og klinisk respons (defineret som reduktion i PCDAI-score på mindst 15 point fra *baseline*) er vist i Tabel 21. Rater for seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler er vist i Tabel 22.

**Tabel 21.
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 <i>versus</i> lav-dosis.			

Tabel 22.
Pædiatrisk CD-studie
Seponering af kortikosteroider eller immunmodulerende lægemidler og remission af fistler

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

¹ p-værdi for sammenligning af standard-dosis versus lav-dosis.

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

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

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

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

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

Pædiatrisk uveitis

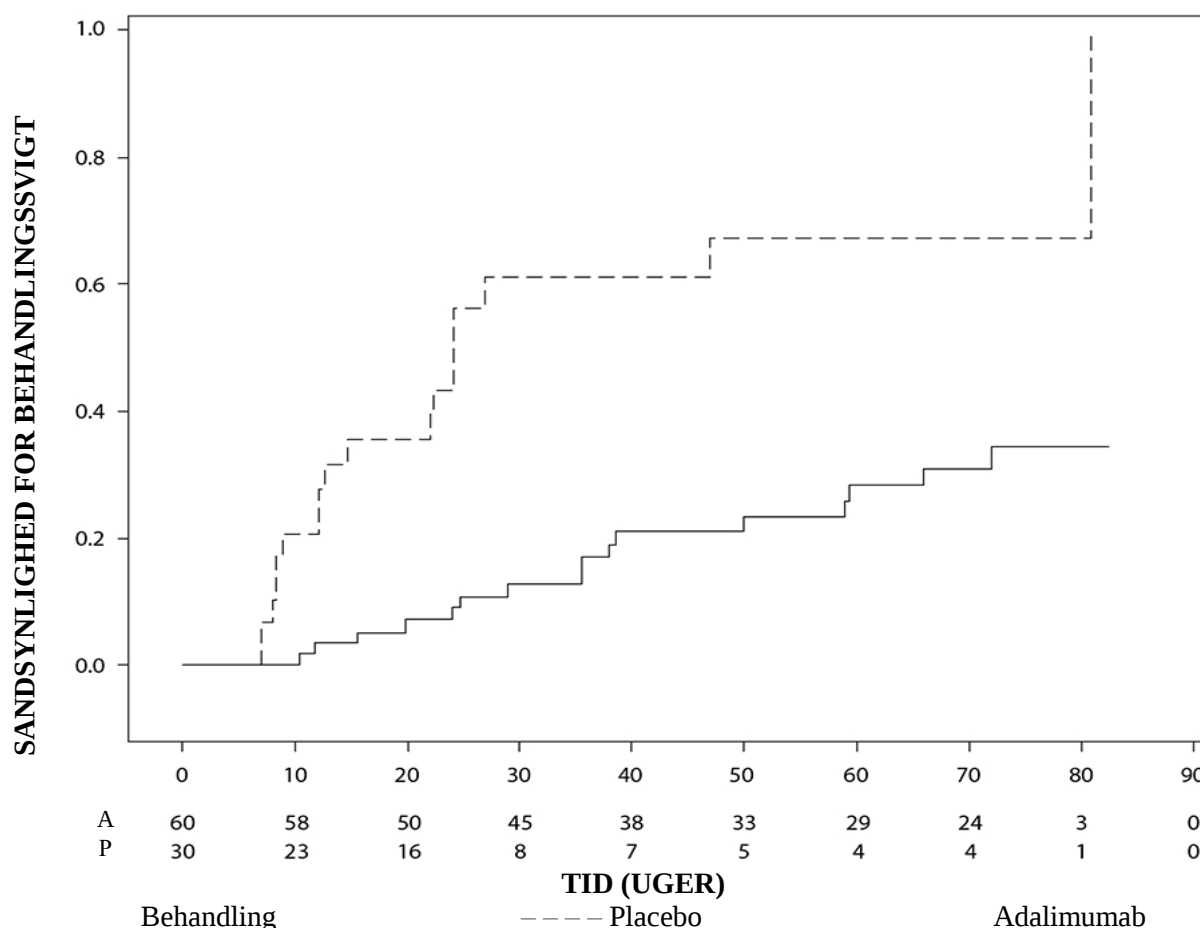
Adalimumabs sikkerhed og virkning er undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie hos 90 pædiatriske patienter fra 2 til < 18 år med aktiv JIA-associeret non-infektøs anterior uveitis, som var refraktære overfor mindst 12 ugers behandling med methotrexat. Patienterne fik enten placebo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

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

Klinisk respons

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

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



Bemærk: P = Placebo (Antal med risiko), A = Adalimumab (Antal med risiko).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter administration af 24 mg/m² (maksimalt på 40 mg) subkutant hver anden uge til patienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artrit (JIA), som var 4 til 17 år, var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved steady state (værdier målt fra uge 20 til 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) uden samtidig methotrexat og 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) med samtidig methotrexat.

Hos patienter med polyartikulær JIA, som var 2 til < 4 år eller 4 år og derover med en vægt < 15 kg, som blev doseret med adalimumab 24 mg/m², var den gennemsnitlige dal-serumkoncentration af adalimumab ved steady state (målt i uge 24) 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) for adalimumab uden samtidig methotrexat og 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) med samtidig methotrexat.

Efter administration af 24 mg/m² (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 for adalimumab uden samtidig methotrexat og 11,8 ± 4,3 µg/ml med samtidig methotrexat.

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

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 laveste ($\pm$ SD) adalimumab-koncentration $9,5 \pm 5,6$ µg/ml for standard-dosis-gruppen og $3,5 \pm 2,2$ µg/ml for lavdosis-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.

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

Sammenhæng mellem eksponering og respons i den pædiatriske population

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

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

Voksne

Efter subkutan administration af en enkelt 40 mg dosis var absorption og fordeling af adalimumab langsom, og maksimal serumkoncentration blev nået omkring 5 dage efter administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af adalimumab, estimeret ud fra tre studier efter en enkelt 40 mg subkutan dosis, var 64 %. Efter 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 (Vss) var mellem 5 og 6 liter, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var cirka to uger. Koncentrationen af adalimumab i synovialvæsken fra adskillige reumatoid artritpatienter målt i serum var 31–96 %.

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

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

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

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

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

Elimination

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

Nedsat lever- eller nyrefunktion

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Eddikesyre
Natriumacetattrihydrat
Glycin
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

En enkelt Yuflyma fyldt injektionssprøjte kan opbevares ved temperaturer op til maksimalt 25° C i en periode på op til 31 dage. Den fyldte injektionssprøjte skal beskyttes mod lys og kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 31 dages perioden.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yuflyma 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (brombutylgummi) og en kanyler med beskyttelseshætte (termoplastisk elastomer).

Pakninger af:

- 1 fyldt injektionssprøjte (0,2 ml steril opløsning) med 2 alkoholservietter.
- 2 fyldte injektionssprøjter (0,2 ml steril opløsning), med 2 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Yuflyma 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11 februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republikken Korea

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

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrig

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

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 én recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, afsnit 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER OG FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Yuflyma i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet og formatet på uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed. Uddannelsesprogrammet består af et patientkort.

Patientkortet indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som en patient skal være opmærksom på før og under behandlingen med Yuflyma. Dette påmindelseskort er rettet mod at fremhæve risikoen for alvorlige infektioner, tuberkulose (TB), maligniteter, demyeliniserende lidelser (inklusive multipel sklerose [MS], Guillain Barré syndrom [GBS] og optisk neuritis [ON]) og BCG-sygdom efter vaccination med levende BCG hos spædbørn med eksponering for Yuflyma *in utero*.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere adalimumab, og alle patienter, der forventes at bruge adalimumab, i hver medlemsstat hvor Yuflyma markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende undervisningsmateriale:

Patientkortet (voksen og pædiatrisk) indeholder følgende nøgleelementer

- At behandling med Yuflyma kan øge risikoen for infektioner, herunder tuberkulose, kræft og nervesystemproblemer;
- Tegn eller symptomer på disse sikkerhedsmæssige bekymringer, og hvornår man skal rette henvendelse til en sundhedsperson;
- Vigtigheden af ikke at modtage levende vacciner og at informere en sundhedsperson om, at patienten får behandling i tilfælde af graviditet;
- Instruktioner i registrering af lægemidlets handelsnavn og batchnummer for at sikre sporbarhed;
- Kontaktoplysninger for den læge, der ordinerer adalimumab.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

2 alkoholservietter

2 fyldte injektionssprøjter

2 alkoholservietter

4 fyldte injektionssprøjter

4 alkoholservietter

6 fyldte injektionssprøjter

6 alkoholservietter

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

2 alkoholservietter

2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

2 alkoholservietter

4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

4 alkoholservietter

6 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse

6 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

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

Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1513/001 1 fyldt injektionssprøjte

EU/1/20/1513/002 2 fyldte injektionssprøjter

EU/1/20/1513/003 4 fyldte injektionssprøjter

EU/1/20/1513/004 6 fyldte injektionssprøjter

EU/1/20/1513/005 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

EU/1/20/1513/006 2 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskytter

EU/1/20/1513/007 4 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskytter

EU/1/20/1513/008 6 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskytter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Yuflyma 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D stregkode, som indholder 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 OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Yuflyma 40 mg injektionsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,4 ml

6. ANDET

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

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

2 alkoholservietter

2 fyldte penne

2 alkoholservietter

4 fyldte penne

4 alkoholservietter

6 fyldte penne

6 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevar de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1513/009 1 fyldt pen
EU/1/20/1513/010 2 fyldte penne
EU/1/20/1513/011 4 fyldte penne
EU/1/20/1513/012 6 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Yuflyma 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Yuflyma 40 mg injektionsvæske
adalimumab
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

40 mg/0,4 ml

6. ANDET

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

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

2 alkoholservietter

1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1513/013 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/20/1513/014 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Yuflyma 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D stregkode, som indholder 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 OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Yuflyma 80 mg injektionsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

80 mg/0,8 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

2 alkoholservietter

3 fyldte penne

4 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen før brug.

Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevar de fyldte penne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1513/015 1 fyldt pen
EU/1/20/1513/016 3 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Yuflyma 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Yuflyma 80 mg injektionsvæske
adalimumab
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

80 mg/0,8 ml

6. ANDET

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

Yuflyma 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
adalimumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

2 alkoholservietter

2 fyldte injektionssprøjter

2 alkoholservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

Til pædiatrisk anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

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

Se indlægssedlen for alternative opbevaringsbetingelser.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1513/017 2 fyldte injektionssprøjter

EU/1/20/1513/018 1 fyldt injektionssprøjte

13. BATCHNUMMER

Lot

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

Yuflyma 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D stregkode, som indholder 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 OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Yuflyma 20 mg injektionsvæske
adalimumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/0,2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Yuflyma 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 i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Yuflyma indeholder det aktive stof adalimumab, et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Yuflyma er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Rheumatoid artrit
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Entesopati-relateret artrit
- Ankyloserende spondylitis
- Axial spondyloarthritis uden radiografisk evidens for ankyloserende spondylitis
- Psoriasisartrit
- Plaque-psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Den aktive ingrediens i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de ovennævnte inflammatoriske sygdomme. Ved at binde til TNF α nedsætter Yuflyma inflammationsprocessen i disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Yuflyma bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, vil du få Yuflyma.

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

Yuflyma kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene og hjælpe dem til at kunne bevæge sig mere frit.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Yuflyma anvendes til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år. Du kan først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Entesopati-relateret artrit

Entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor sener slutter sig til knoglen.

Yuflyma bruges til behandling af entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år. Du kan først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

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

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

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, der normalt er forbundet med psoriasis.

Yuflyma bruges til behandling af psoriasisartrit hos voksne. Yuflyma kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem med at bevæge sig mere frit. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, der forårsager røde, skællende, skorpede hudpletter dækket af sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene og få dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt.

Yuflyma bruges til behandling af

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

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (undertiden kaldet svedkirtelbetændelse) er en kronisk og ofte smertefuld inflammatorisk (betændelseslignende) hudsygdom. Symptomerne kan omfatte ømme buler (knuder) og abscesser (bylder), der kan lække pus. Det påvirker oftest specifikke områder af huden, såsom under brysterne, armhulerne, inderlår, lysken og balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos unge i alderen 12 til 17 år.

Yuflyma kan reducere antallet af knuder og bylder forårsaget af sygdommen og den smerte, der ofte er forbundet med sygdommen. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i fordøjelseskanalen. Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til svær Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Yuflyma bruges til at behandle

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

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Yuflyma.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der påvirker visse dele af øjet. Yuflyma bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis med inflammation, der påvirker den bagerste del af øjet
- børn med kronisk ikke-infektøs uveitis fra 2 år med inflammation, der påvirker den forreste del af øjet.

Denne inflammation kan føre til nedsat syn og/eller tilstedeværelsen af flydere i øjet (sorte prikker eller flygtige linjer, der bevæger sig i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved at reducere denne inflammation.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma

Undlad at bruge Yuflyma:

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (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, træthedsfornemmelse, tandproblemer.
- Hvis du lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ” Advarsler og forsigtighedsregler”)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Yuflyma.

Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelse eller udslæt, skal du ikke injicere mere Yuflyma og straks kontakte din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder en langvarig infektion eller en infektion i en del af kroppen (for eksempel bensår), skal du kontakte din læge, før du starter behandlingen med Yuflyma. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner, mens du er i behandling med Yuflyma. Denne risiko kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og omfatte:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (blodforgiftning (sepsis))

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om at holde op med at bruge Yuflyma i et stykke tid.

- Fortæl det til lægen, hvis du bor eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (for eksempel histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl det til lægen, hvis du har haft infektioner, der hele tiden vender tilbage, eller andre tilstande, der øger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du have større risiko for at få infektioner, mens du tager Yuflyma. Du og din læge skal være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du behandles med Yuflyma. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer på infektioner, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, der har haft tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke bruge Yuflyma.
 - Da der er rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter behandlet med Yuflyma, vil din læge undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Yuflyma. Dette vil omfatte en grundig medicinsk evaluering, herunder din sygehistorie og relevante screeningstests (f.eks. røntgen af brystkassen og en tuberkulintest). Udførelsen og resultaterne af disse tests skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikle sig under behandlingen, selv om du har fået behandling til forebyggelse af tuberkulose.
 - Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (for eksempel hoste, der ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, mild feber) eller andre infektioner under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

Hepatitis B

- Fortæl det til lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, at du kan have risiko for at få HBV.
 - Din læge bør teste dig for HBV. Hos personer, der bærer HBV, kan Yuflyma forårsage, at virussen bliver aktiv igen.
 - I nogle sjældne tilfælde, især hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV være livstruende.

Kirurgi eller tandoperation

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

Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler en demyeliserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom multipel sklerose), vil din læge beslutte, om du skal have eller fortsætte med at få Yuflyma. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever symptomer som synsændringer, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller prikken noget sted i kroppen.

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives, mens du får Yuflyma.
 - Spørg lægen, før du modtager nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer i forhold til deres alder, inden de påbegynder behandling med Yuflyma.
 - Hvis du fik Yuflyma, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til cirka fem måneder efter den sidste Yuflyma-dosis, du fik under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit barn skal vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjertesvigt og behandles med Yuflyma, skal status for dit hjertesvigt overvåges nøje af din læge. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du har haft eller har en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks.

åndenød eller hævede fødder), skal du straks kontakte din læge. Din læge vil beslutte, om du skal have Yuflyma.

Feber, blå mærker, blødning eller blegthed

- Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok af de blodlegemer, der bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødning. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen. Hvis du udvikler feber, der ikke forsvinder, får lette blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du straks kontakte din læge.

Kræft

- Der har været meget sjældne tilfælde af visse former for kræft hos børn og voksne patienter, der tager Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have en højere risiko end gennemsnittet for at få lymfom (en kræftform, der påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv).
 - Hvis du tager Yuflyma, kan risikoen for at få lymfom, leukæmi eller andre kræftformer stige. I sjældne tilfælde er der set en usædvanlig og svær type lymfom hos patienter, der tager Yuflyma. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl det til lægen, hvis du tager azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Der er observeret tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Yuflyma.
 - Fortæl det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- Der har været tilfælde af kræft, bortset fra lymfom, hos patienter med en bestemt type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som er blevet behandlet med en anden TNF-blokker. Hvis du har KOL eller er storryger, bør du drøfte med din læge, om behandling med en TNF-blokker er passende for dig.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Yuflyma resultere i lupuslignende syndrom. Kontakt din læge, hvis der opstår symptomer, såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være opdateret med alle vaccinationer, før de bruger Yuflyma.

Brug af anden medicin sammen med Yuflyma

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Du må ikke tage Yuflyma sammen med medicin, der indeholder følgende aktive stoffer på grund af øget risiko for alvorlig infektion:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske midler (for eksempel sulfasalazin, hydroxyklorokin, leflunomid og injicerbare guldpræparater)

- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

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

Graviditet og amning

- Du bør overveje at bruge passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at bruge den i mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Yuflyma.
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Yuflyma bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Ifølge et graviditetsstudie var der ingen højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Yuflyma under graviditeten sammenlignet med mødre med samme sygdom, som ikke fik Yuflyma.
- Yuflyma kan anvendes under amning.
- Hvis du får Yuflyma under din graviditet, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, før barnet får nogen vaccine. For yderligere oplysninger om vacciner, se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler".

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yuflyma kan have en lille indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Rumsnurrende fornemmelse og synsforstyrrelser kan forekomme, efter du har taget Yuflyma.

Yuflyma indeholder natrium

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

3. Sådan skal du bruge Yuflyma

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

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

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartrit uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk

Voksne	40 mg hver anden uge	Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes der med methotrexat under behandling med Yuflyma. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Yuflyma anvendes alene Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Yuflyma-behandling, kan lægen beslutte at ordinere Yuflyma 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
--------	----------------------	---

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller derover	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 2 år der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Entesopati-relateret artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller derover	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Plaque-psoriasis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge i alderen 4-17 år, der vejer 30 kg eller derover	Første dosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Ikke relevant
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg	Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Ikke relevant

Hidradenitis suppurativa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af en 80 mg dosis (to 40 mg injektioner på én dag) to uger senere. Efter yderligere to uger skal du fortsætte med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge i alderen 12-17 år, der vejer 30 kg eller derover	Første dosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge senere.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons på Yuflyma 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (to 40 mg injektioner på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge

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

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du bruger Yuflyma. Yuflyma kan også anvendes alene.
Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales anvendt sammen med methotrexat.

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som kan gives en uge før starten af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales til brug i kombination med methotrexat.
---	----------------------	---

Metode og indgivelsesvej

Yuflyma indgives ved injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner om, hvordan Yuflyma injiceres, findes i afsnit 7 "Brugervejledning".

Hvis du har brugt for meget Yuflyma

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

Hvis du har glemt at bruge Yuflyma

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

Hvis du holder op med at bruge Yuflyma

Beslutningen om at stoppe med at bruge Yuflyma bør drøftes med din læge. Dine symptomer kan vende tilbage, hvis du holder op med at bruge Yuflyma.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Yuflyma-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- åndenød ved fysisk aktivitet eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer:

- tegn på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, brændende fornemmelse 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

De ovenfor beskrevne symptomer kan være tegn på nedenstående bivirkninger, som er observeret med Yuflyma.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbetinget 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)
- følelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm-kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, hjertebrand)
- syreflukssygdom
- Sicca syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker

- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterielle infektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der påvirker lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rystelser (rysten)
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (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
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (herunder betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv)

- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- tarmperforation (hul i tarmen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet) i forbindelse med allergiske reaktioner
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden blodkræft, der ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden kræftform relateret til infektion med human herpesvirus 8. Kaposi sarkom optræder oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, der kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt, der ledsager muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

Nogle bivirkninger, der er observeret med Yuflyma, har muligvis ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse omfatter:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/kartonen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte **med kanylebeskyttelse** i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Når det er nødvendigt (for eksempel når du rejser), kan en fyldt Yuflyma-injektionssprøjte **med kanylebeskyttelse** opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i en periode på højst 31 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet til opbevaring ved stuetemperatur, **skal den anvendes inden for 31 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskabet.

Du skal notere den dato, hvor injektionssprøjten første gang tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skaldesanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yuflyma indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende af Yuflyma fyldt injektionssprøjte **med kanylebeskyttelse** og pakningsindhold

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte **med kanylebeskyttelse** leveres som en steril opløsning med 40 mg adalimumab i 0,4 ml injektionsvæske.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte, der indeholder en opløsning af adalimumab. Pakningen med 1 fyldt injektionssprøjte leveres med 2 alkoholservietter (1 ekstra). I hver af pakningerne med 2, 4 og 6 fyldte injektionssprøjter følger der 1 alkoholserviet med pr. sprøjte.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte med kanylebeskyttelse, der indeholder en opløsning af adalimumab. Pakningen med 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskytter leveres med 2

alkoholservietter (1 ekstra). I hver af pakningerne med 2, 4 og 6 fyldte injektionssprøjter med kanylebeskyttelse følger der 1 alkoholserviet med pr. sprøjte.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Yuflyma kan fås som en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Fremstiller:

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrig

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

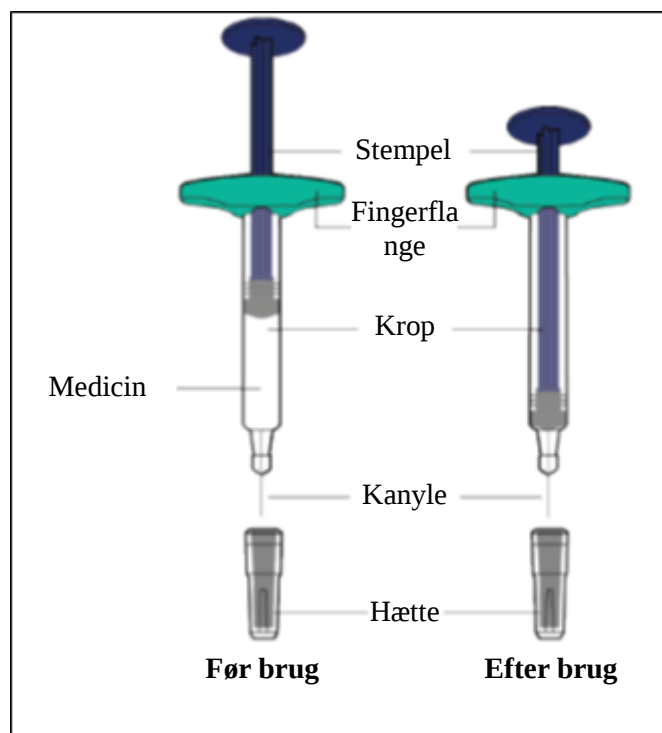
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

- Følgende vejledning forklarer, hvordan du giver dig selv en subkutan injektion af Yuflyma ved hjælp af den fyldte injektionssprøjte. Læs først alle instruktionerne omhyggeligt, og følg dem derefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i, hvordan du injicerer dig selv.
- Forsøg **ikke** at injicere dig selv, før du er sikker på, at du forstår, hvordan du forbereder og giver injektionen.
- Efter korrekt træning kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, for eksempel et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldte injektionssprøjte til én injektion.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte



Figur A

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

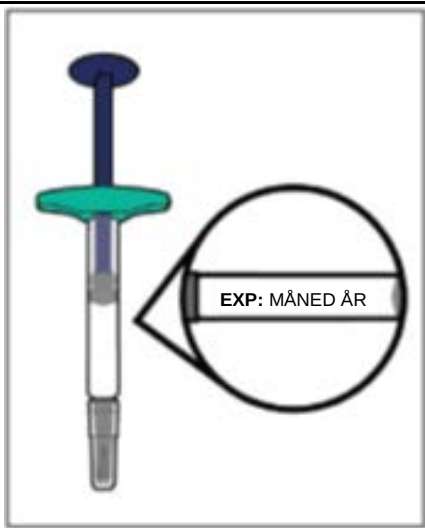
Fjern ikke kanylehætten før lige inden injektion. Opbevar Yuflyma utilgængeligt for børn.

1. Saml materialerne til injektionen

- Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
 - Hold den fyldte injektionssprøjte, når den tages ud af æsken. **Rør ikke** stemplet.
- Sørg for at have følgende materialer:
 - Fyldt injektionssprøjte
 - Alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

 - Vatkugle eller gaze
 - Plaster
 - Affaldsbeholder til skarpe genstande



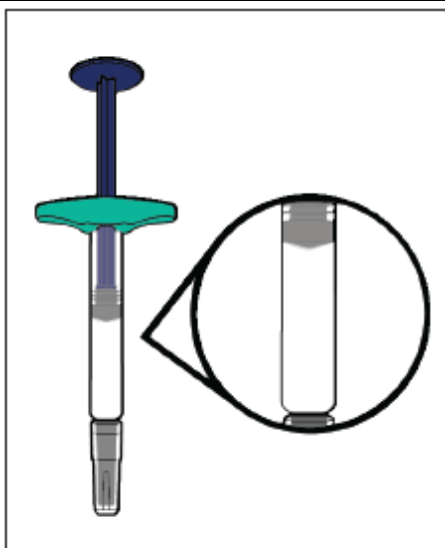
Figur B

2. Inspicer den fyldte injektionssprøjte

- a. Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- b. Se på den fyldte injektionssprøjte og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- c. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

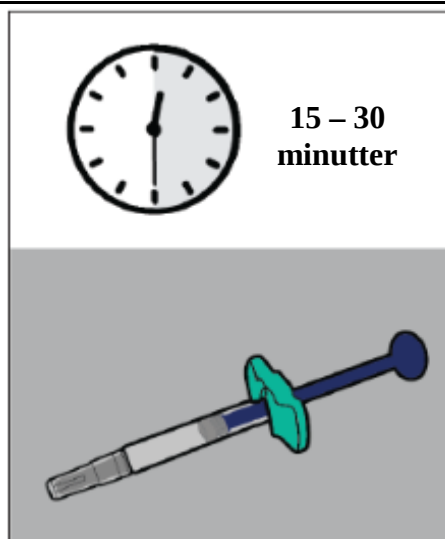
- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



Figur C

3. Inspicer medicinen

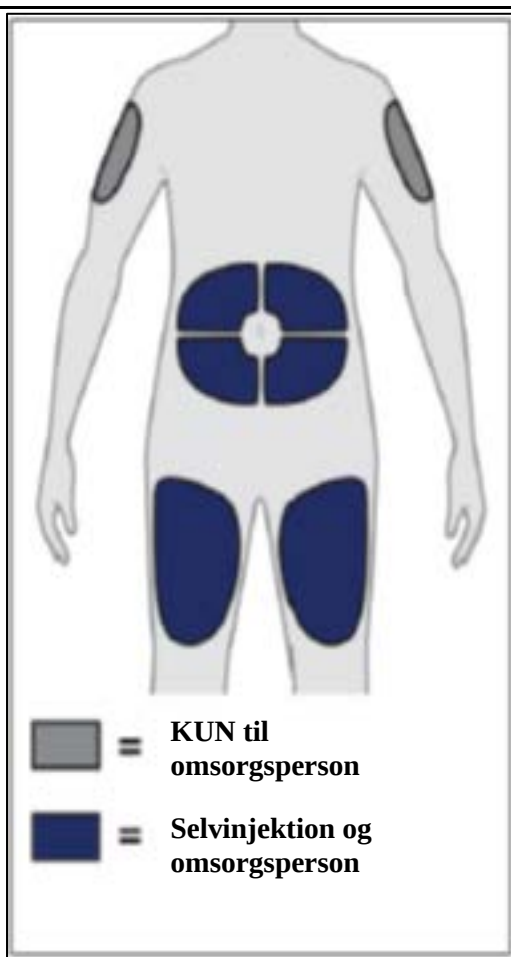
- a. Se på lægemidlet, og bekræft, at væsken er klar, farveløs til svagt brun og fri for partikler.
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
- Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

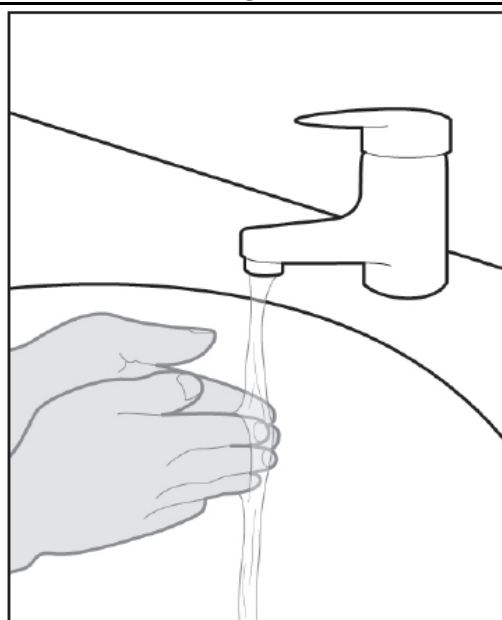
- a. Lad den fyldte injektionssprøjte stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte ved hjælp af varmekilder såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

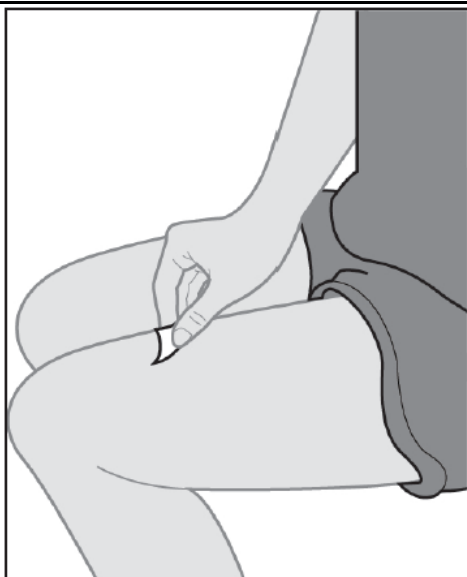
- a. Du kan injicere i:
- forsiden af dine lår.
 - din mave bortset fra 5 cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
 - Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
 - Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

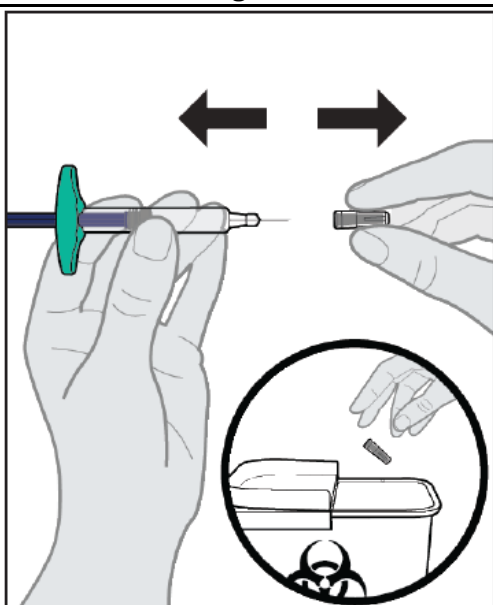
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

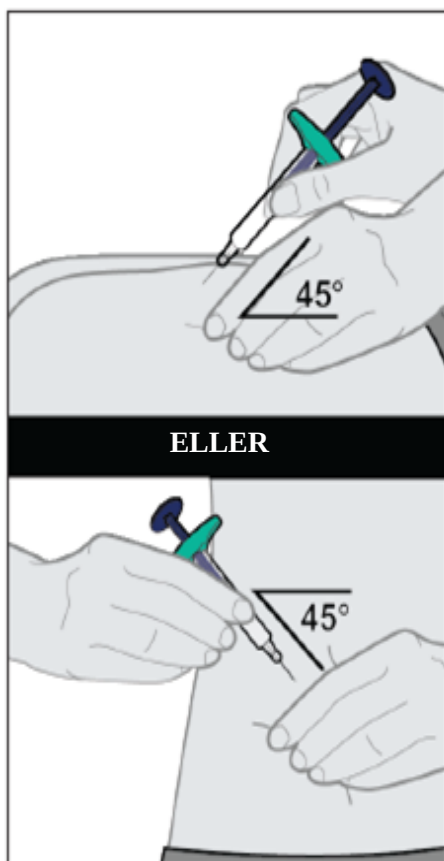
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse.
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

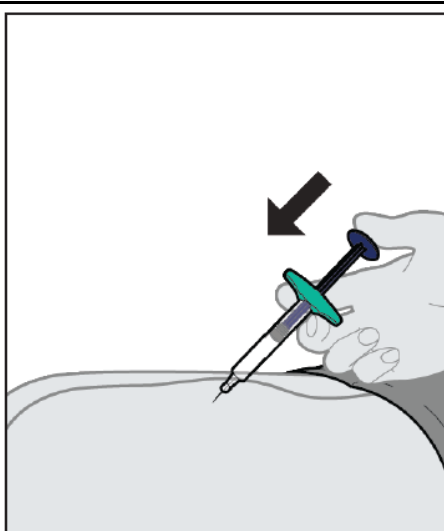
- a. Fjern hættten ved at holde den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere
 - Berør **ikke** kanylen. Hvis du gør det, kan det resultere i en kanylestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Indsæt den fyldte injektionssprøjte på injektionsstedet

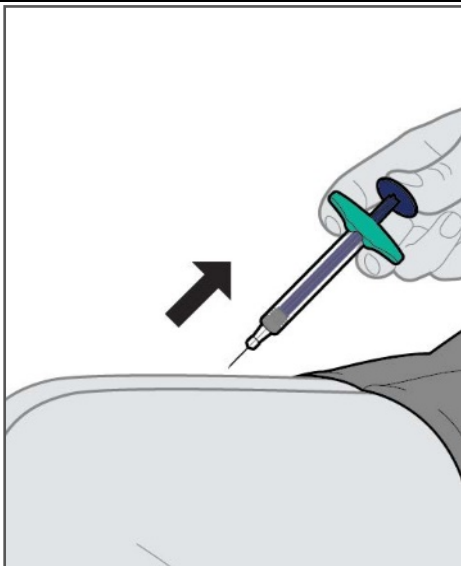
- a. Knib forsigtigt en hudfold på injektionsstedet med den ene hånd.
- b. Hold den fyldte injektionssprøjte på dens krop og stik kanylen helt ind i hudfolden i en 45 graders vinkel med en hurtig og "dartlignende" bevægelse.



Figur J

10. Giv injektionen

- a. Når kanylen er indsat, skal du slippe den sammenknebne hud.
 - b. Skub langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og sprøjten er tom.
- Skift **ikke** den fyldte injektionssprøjtes position, efter injektionen er startet.



Figur K

11. Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Når den fyldte injektionssprøjte er tom, fjernes den forhåndsfyldte injektionssprøjte fra huden i samme vinkel som den blev indsat.
 - b. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.
- Anvend **ikke** den fyldte injektionssprøjte igen.
 - Rør **ikke** ved kanylen og sæt ikke hættten på kanylen igen.
 - Gnid **ikke** injektionsstedet.

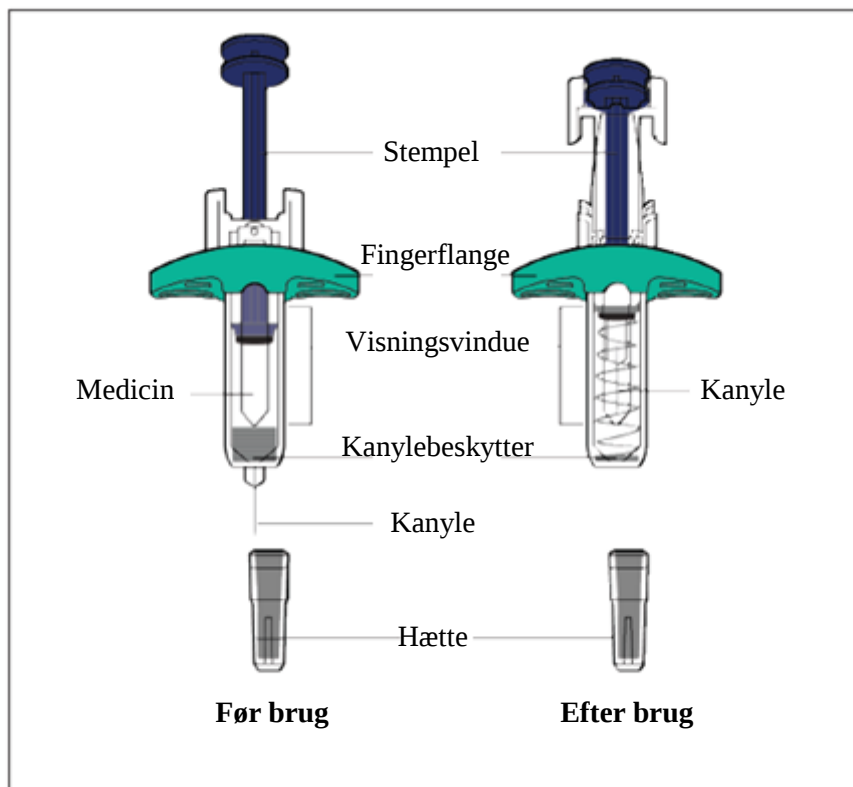


Figur L

12. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte

- Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen.
- a. Kassér den brugte fyldte injektionssprøjte i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholervietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse



Figur A

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

Fjern ikke kanylehætten før lige inden injektion. Opbevar Yuflyma utilgængelig for børn.

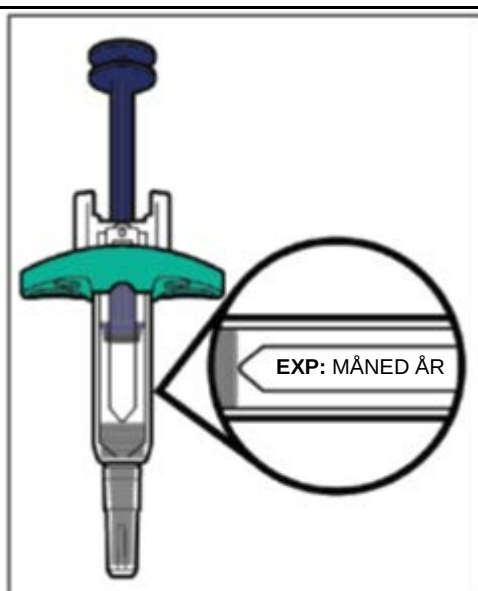
1. Saml materialerne til injektionen

- a. Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- b. Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
 - Hold den fyldte injektionssprøjte, når den tages ud af æsken. Rør ikke stemplet.
- c. Sørg for at have følgende materialer:

- Fyldt injektionssprøjte
- Alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

- Vatkugle eller gaze
- Plaster
- Affaldsbeholder til skarpe genstande



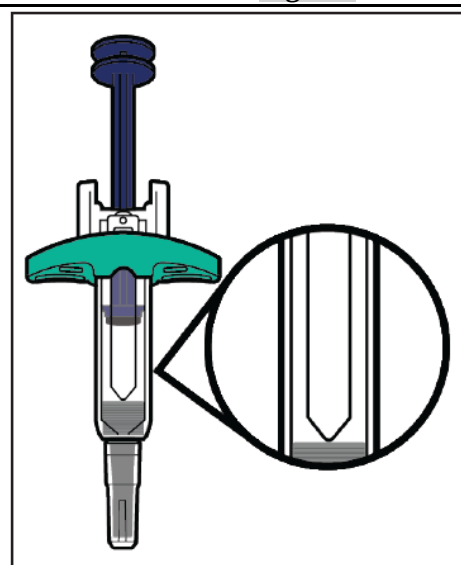
Figur B

2. Inspicer den fyldte injektionssprøjte

- a. Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- b. Se på den fyldte injektionssprøjte og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- c. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

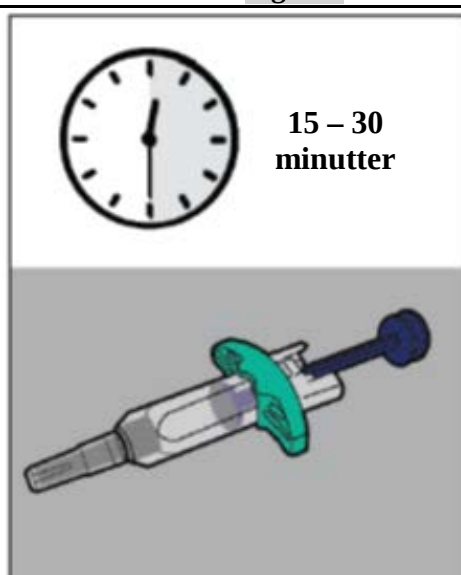
- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



Figur C

3. Inspicer medicinen

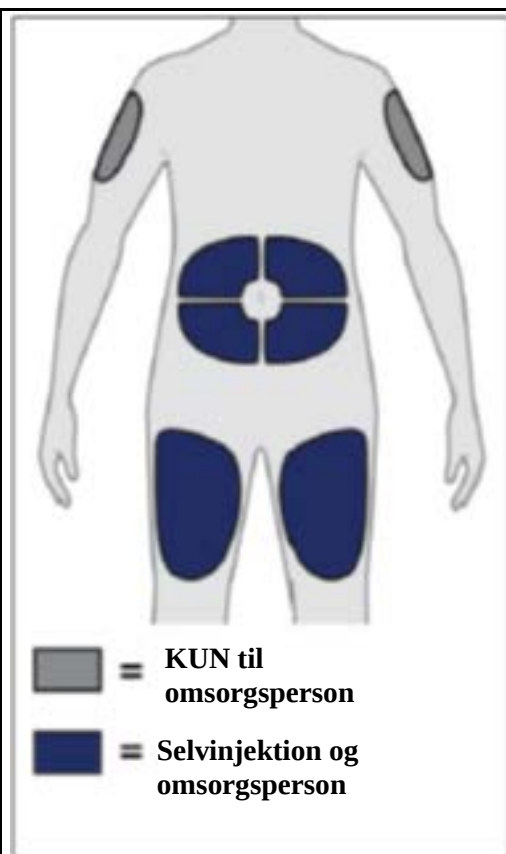
- a. Se på lægemidlet, og bekræft, at væsken er klar, farveløs til svagt brun og fri for partikler.
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
 - Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

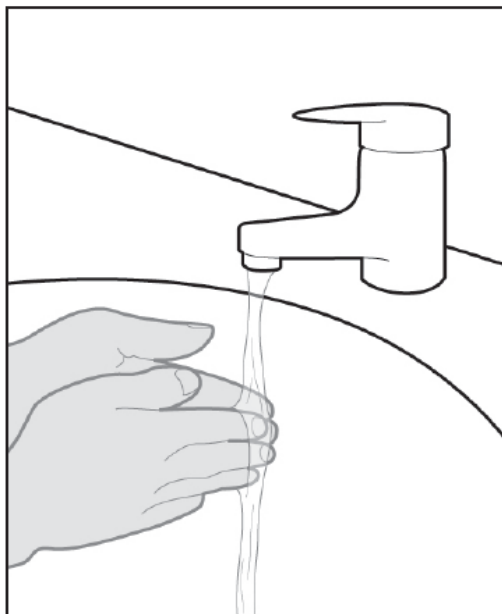
- a. Lad den fyldte injektionssprøjte stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte ved hjælp af varmekilder såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

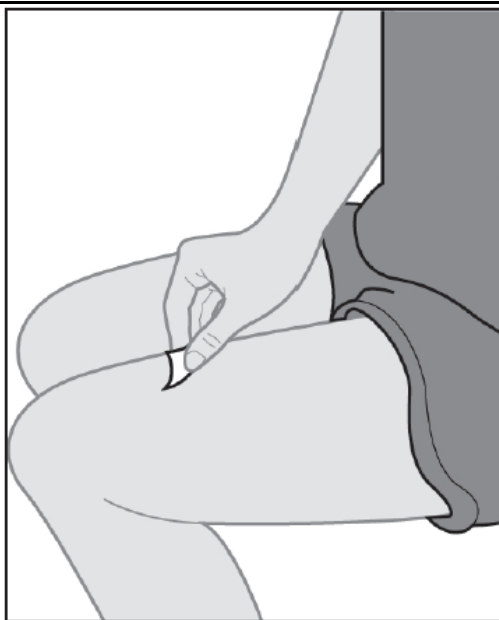
- a. Du kan injicere i:
- forsiden af dine lår.
 - din mave bortset fra 5cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
 - Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
 - Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

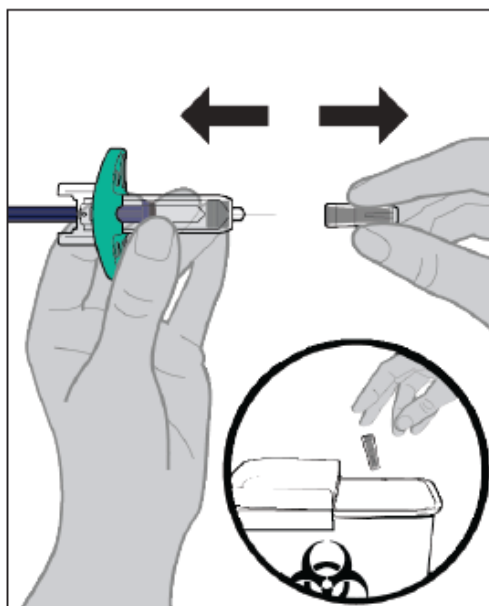
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

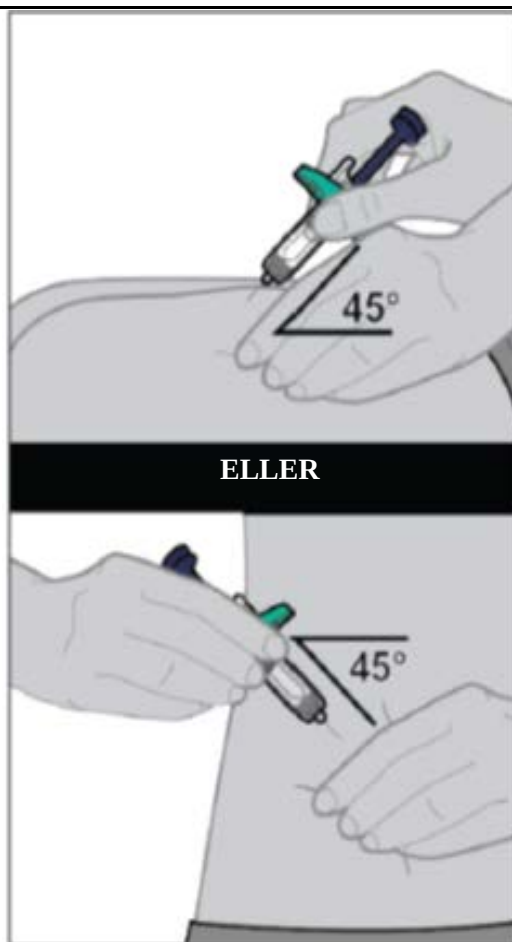
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse.
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

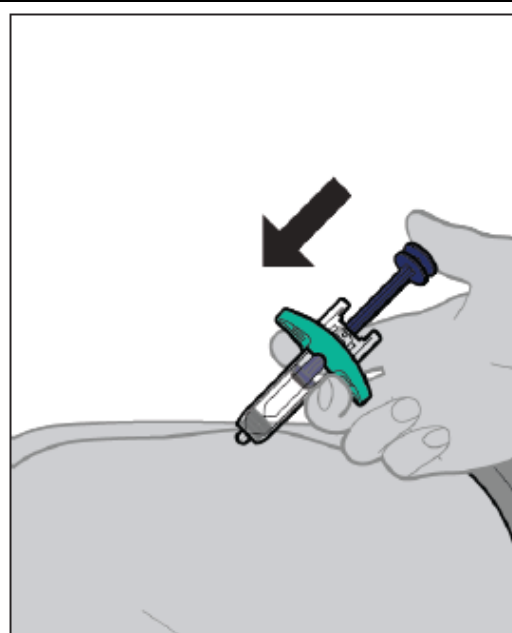
- a. Fjern hættten ved at holde den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere
 - Berør **ikke** kanylen. Hvis du gør det, kan det resultere i en kanylestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Indsæt den fyldte injektionssprøjte på injektionsstedet

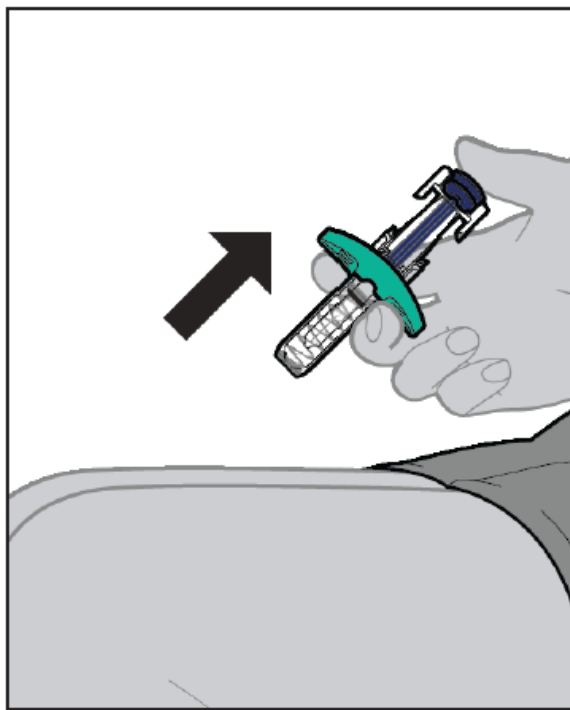
- Knib forsigtigt en hudfold på injektionsstedet med den ene hånd.
- Hold den fyldte injektionssprøjte på dens krop og stik kanylen helt ind i hudfolden i en 45 graders vinkel med en hurtig og "dartlignende" bevægelse.



Figur J

10. Giv injektionen

- Når kanylen er indsat, skal du slippe den sammenknæbne hud.
 - Skub langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og sprøjten er tom.
- Skift **ikke** den fyldte injektionssprøjtes position, efter injektionen er startet.



Figur K

11. Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Når den fyldte injektionssprøjte er tom, løftes tommelfingeren langsomt fra stemplet, indtil kanylen er helt dækket af kanylebeskyttelsen.
- b. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.

- Anvend **ikke** den fyldte injektionssprøjte igen.
- Gnid **ikke** injektionsstedet.



Figur L

12. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte

- a. Kassér den brugte fyldte injektionssprøjte i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholservietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Indlægsseddel: Information til patienten

Yuflyma 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 i punkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge giver dig også et **Patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, inden du begynder at bruge Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Opbevar dette **Patientkort** på dig under din behandling og i 4 måneder efter din sidste indsprøjtning med Yuflyma.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma
3. Sådan skal du bruge Yuflyma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Yuflyma indeholder det aktive stof adalimumab, et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Yuflyma er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Rheumatoid artrit
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Entesopati-relateret artrit
- Ankyloserende spondylitis
- Axial spondyloarthritis uden radiografisk evidens for ankyloserende spondylitis
- Psoriasisartrit
- Plaque-psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Den aktive ingrediens i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de ovennævnte inflammatoriske sygdomme. Ved at binde til TNF α nedsætter Yuflyma inflammationsprocessen i disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Yuflyma bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, vil du få Yuflyma.

Yuflyma kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Yuflyma kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene og hjælpe dem til at kunne bevæge sig mere frit.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Yuflyma anvendes til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år. Du kan først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Entesopati-relateret artrit

Entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor sener slutter sig til knoglen.

Yuflyma bruges til behandling af entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år. Du kan først få andre sygdomsmodificerende lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis

Ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis er inflammatoriske sygdomme i rygsøjlen.

Yuflyma bruges til at behandle svær ankyloserende spondylitis og aksial spondyloarthritis uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis hos voksne. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Psoriasisartrit

Psoriasisartrit er en inflammatorisk sygdom i leddene, der normalt er forbundet med psoriasis.

Yuflyma bruges til behandling af psoriasisartrit hos voksne. Yuflyma kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene forårsaget af den inflammatoriske sygdom og kan hjælpe dem med at bevæge sig mere frit. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, der forårsager røde, skællende, skorpede hudpletter dækket af sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene og få dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt.

Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær kronisk plaque-psoriasis hos voksne og
- svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, for hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (undertiden kaldet svedkirtelbetændelse) er en kronisk og ofte smertefuld inflammatorisk (betændelseslignende) hudsygdom. Symptomerne kan omfatte ømme buler (knuder) og abscesser (bylder), der kan lække pus. Det påvirker oftest specifikke områder af huden, såsom under brysterne, armhulerne, inderlår, lysken og balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos unge i alderen 12 til 17 år.

Yuflyma kan reducere antallet af knuder og bylder forårsaget af sygdommen og den smerte, der ofte er forbundet med sygdommen. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i fordøjelseskanalen. Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til svær Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Yuflyma bruges til at behandle

- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til alvorlig colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Yuflyma.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der påvirker visse dele af øjet. Yuflyma bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis med inflammation, der påvirker den bagerste del af øjet
- børn med kronisk ikke-infektøs uveitis fra 2 år med inflammation, der påvirker den forreste del af øjet.

Denne inflammation kan føre til nedsat syn og/eller tilstedeværelsen af flydere i øjet (sorte prikker eller flygtige linjer, der bevæger sig i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved at reducere denne inflammation.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma

Undlad at bruge Yuflyma:

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (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, træthedsfornemmelse, tandproblemer.
- Hvis du lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ” Advarsler og forsigtighedsregler”)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Yuflyma.

Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelse eller udslæt, skal du ikke injicere mere Yuflyma og straks kontakte din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder en langvarig infektion eller en infektion i en del af kroppen (for eksempel bensår), skal du kontakte din læge, før du starter behandlingen med Yuflyma. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner, mens du er i behandling med Yuflyma. Denne risiko kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og omfatte:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (blodforgiftning (sepsis))

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om at holde op med at bruge Yuflyma i et stykke tid.

- Fortæl det til lægen, hvis du bor eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (for eksempel histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl det til lægen, hvis du har haft infektioner, der hele tiden vender tilbage, eller andre tilstande, der øger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du have større risiko for at få infektioner, mens du tager Yuflyma. Du og din læge skal være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du behandles med Yuflyma. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer på infektioner, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, der har haft tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke bruge Yuflyma.
 - Da der er rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter behandlet med Yuflyma, vil din læge undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Yuflyma. Dette vil omfatte en grundig medicinsk evaluering, herunder din sygehistorie og relevante screeningstests (f.eks. røntgen af brystkassen og en tuberkulintest). Udførelsen og resultaterne af disse tests skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikle sig under behandlingen, selv om du har fået behandling til forebyggelse af tuberkulose.
 - Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (for eksempel hoste, der ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, mild feber) eller andre infektioner under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

Hepatitis B

- Fortæl det til lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, at du kan have risiko for at få HBV.
 - Din læge bør teste dig for HBV. Hos personer, der bærer HBV, kan Yuflyma forårsage, at virussen bliver aktiv igen.
 - I nogle sjældne tilfælde, især hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV være livstruende.

Kirurgi eller tandoperation

- Hvis du skal opereres eller have foretaget tandbehandling, skal du informere din læge om, at du tager Yuflyma. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Yuflyma.

Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler en demyeliserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom multipel sklerose), vil din læge beslutte, om du skal have eller fortsætte med at få Yuflyma. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever symptomer som synsændringer, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller prikken noget sted i kroppen.

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives, mens du får Yuflyma.
 - Spørg lægen, før du modtager nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer i forhold til deres alder, inden de påbegynder behandling med Yuflyma.
 - Hvis du fik Yuflyma, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til cirka fem måneder efter den sidste Yuflyma-dosis, du fik under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit barn skal vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjertesvigt og behandles med Yuflyma, skal status for dit hjertesvigt overvåges nøje af din læge. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du har haft eller har en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks.

åndenød eller hævede fødder), skal du straks kontakte din læge. Din læge vil beslutte, om du skal have Yuflyma.

Feber, blå mærker, blødning eller blegthed

- Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok af de blodlegemer, der bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødning. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen. Hvis du udvikler feber, der ikke forsvinder, får lette blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du straks kontakte din læge.

Kræft

- Der har været meget sjældne tilfælde af visse former for kræft hos børn og voksne patienter, der tager Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have en højere risiko end gennemsnittet for at få lymfom (en kræftform, der påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv).
 - Hvis du tager Yuflyma, kan risikoen for at få lymfom, leukæmi eller andre kræftformer stige. I sjældne tilfælde er der set en usædvanlig og svær type lymfom hos patienter, der tager Yuflyma. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl det til lægen, hvis du tager azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Der er observeret tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Yuflyma.
 - Fortæl det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- Der har været tilfælde af kræft, bortset fra lymfom, hos patienter med en bestemt type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som er blevet behandlet med en anden TNF-blokker. Hvis du har KOL eller er storryger, bør du drøfte med din læge, om behandling med en TNF-blokker er passende for dig.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Yuflyma resultere i lupuslignende syndrom. Kontakt din læge, hvis der opstår symptomer, såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være opdateret med alle vaccinationer, før de bruger Yuflyma.

Brug af anden medicin sammen med Yuflyma

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Du må ikke tage Yuflyma sammen med medicin, der indeholder følgende aktive stoffer på grund af øget risiko for alvorlig infektion:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske midler (for eksempel sulfasalazin, hydroxyklorokin, leflunomid og injicerbare guldpræparater)

- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Du bør overveje at bruge passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at bruge den i mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Yuflyma.
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Yuflyma bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Ifølge et graviditetsstudie var der ingen højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Yuflyma under graviditeten sammenlignet med mødre med samme sygdom, som ikke fik Yuflyma.
- Yuflyma kan anvendes under amning.
- Hvis du får Yuflyma under din graviditet, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, før barnet får nogen vaccine. For yderligere oplysninger om vacciner, se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler".

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yuflyma kan have en lille indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Rumsnurrende fornemmelse og synsforstyrrelser kan forekomme, efter du har taget Yuflyma.

Yuflyma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. 0,4 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge Yuflyma

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Den anbefalede Yuflyma-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Yuflyma i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Reumatoid artrit, psoriasisartrit, ankyloserende spondylitis eller aksial spondyloartrit uden radiografiske tegn på ankyloserende spondylitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	40 mg hver anden uge	Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes der med methotrexat under behandling med Yuflyma. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Yuflyma anvendes alene Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Yuflyma-behandling, kan lægen beslutte at ordinere Yuflyma 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller derover	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 2 år der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Entesopati-relateret artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller derover	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Plaque-psoriasis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge i alderen 4-17 år, der vejer 30 kg eller derover	Første dosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Ikke relevant
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg og mindre end 30 kg	Startdosis på 20 mg, efterfulgt af 20 mg en uge senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Ikke relevant

Hidradenitis suppurativa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af en 80 mg dosis (to 40 mg injektioner på én dag) to uger senere. Efter yderligere to uger skal du fortsætte med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge i alderen 12-17 år, der vejer 30 kg eller derover	Første dosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge senere.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons på Yuflyma 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (to 40 mg injektioner på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge

Colitis ulcerosa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (to 40 mg injektioner på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Yuflyma, også efter du er fyldt 18 år.
Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 160 mg (fire 40 mg injektioner på én dag eller to 40 mg injektioner pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Yuflyma, også efter du er fyldt 18 år.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 80 mg (to 40 mg injektioner på én dag), efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du bruger Yuflyma. Yuflyma kan også anvendes alene.
Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som kan administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales anvendt sammen med methotrexat.

Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som kan gives en uge før starten af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales til brug i kombination med methotrexat.
---	----------------------	---

Metode og indgivelsesvej

Yuflyma indgives ved injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner om, hvordan Yuflyma injiceres, findes i afsnit 7 "Brugervejledning".

Hvis du har brugt for meget Yuflyma

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Yuflyma hyppigere end foreskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget for meget. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom. .

Hvis du har glemt at bruge Yuflyma

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Yuflyma, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelige fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Yuflyma

Beslutningen om at stoppe med at bruge Yuflyma bør drøftes med din læge. Dine symptomer kan vende tilbage, hvis du holder op med at bruge Yuflyma.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Yuflyma-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- åndenød ved fysisk aktivitet eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer:

- tegn på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, brændende fornemmelse 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

De ovenfor beskrevne symptomer kan være tegn på nedenstående bivirkninger, som er observeret med Yuflyma.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbetinget 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)
- følelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm-kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, hjertebrand)
- syreflukssygdom
- Sicca syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker

- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterielle infektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der påvirker lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rystelser (rysten)
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (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
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (herunder betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv)

- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- tarmperforation (hul i tarmen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet) i forbindelse med allergiske reaktioner
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden blodkræft, der ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden kræftform relateret til infektion med human herpesvirus 8. Kaposi sarkom optræder oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, der kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt, der ledsager muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

Nogle bivirkninger, der er observeret med Yuflyma, har muligvis ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse omfatter:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzzymer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevar i et køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Når det er nødvendigt (for eksempel når du rejser), kan en fyldt pen med Yuflyma opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i maksimalt 31 dage – sørg for at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet til opbevaring ved stuetemperatur, **skal den anvendes inden for 31 dage eller bortskaffes**, også selv om den returneres til køleskabet.

Du skal notere datoen, hvor pennen første gang tages ud af køleskabet, og datoen efter hvilken den skal kasseres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skaldespenden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yuflyma indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende af Yuflyma fyldt pen og indholdet af pakken

Yuflyma 40 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som en steril opløsning af 40mg adalimumab opløst i 0,4 ml opløsning.

Yuflyma fyldt pen er et engangsnålebaseret injektionssystem med automatiserede funktioner. Der er et vindue på hver side af pennen, hvorigennem du kan se Yuflyma-opløsningen inde i pennen.

Yuflyma fyldt pen fås i pakninger med 1, 2, 4 og 6 forhåndsfyldte penne. Pakningen med 1 fyldt pen leveres med 2 alkoholservietter (1 ekstra). I hver af pakningerne med 2, 4 og 6 fyldte penne følger der 1 alkoholserviet med pr. pen.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Yuflyma kan fås som en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Fremstiller

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrig

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

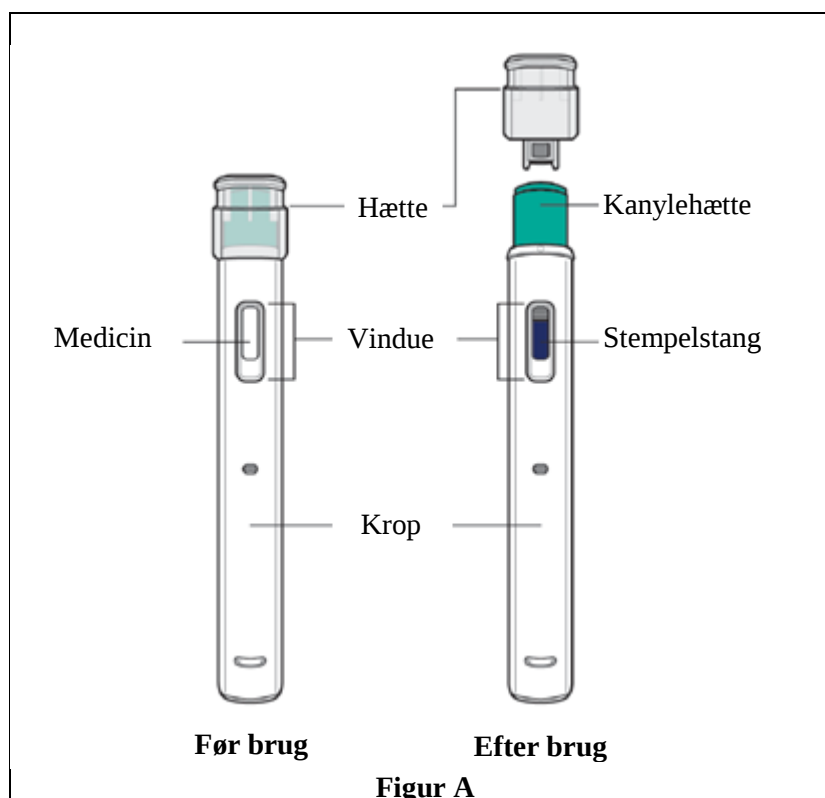
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

- Følgende vejledning forklarer, hvordan du giver dig selv en subkutan injektion af Yuflyma ved hjælp af den fyldte pen. Læs først alle instruktionerne omhyggeligt, og følg dem derefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i, hvordan du injicerer dig selv.
- Forsøg **ikke** at injicere dig selv, før du er sikker på, at du forstår, hvordan du forbereder og giver injektionen.
- Efter korrekt træning kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, for eksempel et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldt pen til én injektion.

Yuflyma fyldt pen



Brug ikke den fyldte pen, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

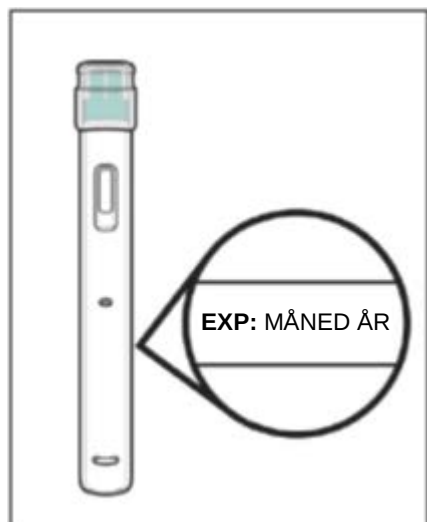
Fjern ikke hæppen, før du er klar til at injicere. Opbevar Yuflyma utilgængeligt for børn.

1. Saml materialerne til injektionen

- a. Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- b. Tag 1 fyldt pen ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
- c. Sørg for at have følgende materialer:
 - Fyldt pen
 - 1 alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

- Vatkugle eller gaze
- Plaster
- Affaldsbeholder til skarpe genstande



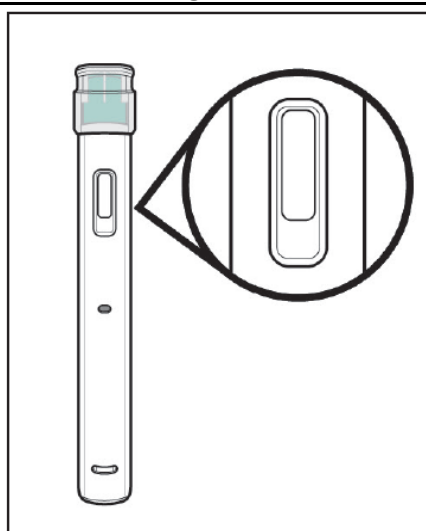
Figur B

2. Inspicer den fyldte pen

- a. Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- b. Se på den fyldte pen, og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- c. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte pen.

Brug ikke den fyldte pen, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



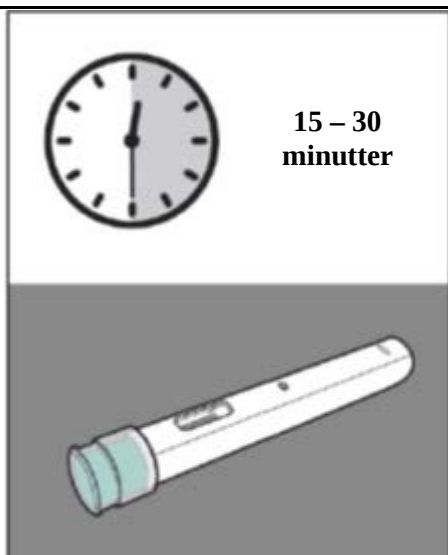
Figur C

3. Inspicer medicinen.

- a. Kig gennem vinduet, og forvis dig om, at væsken er klar, farveløs til lysebrun og fri for partikler.

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis væsken er

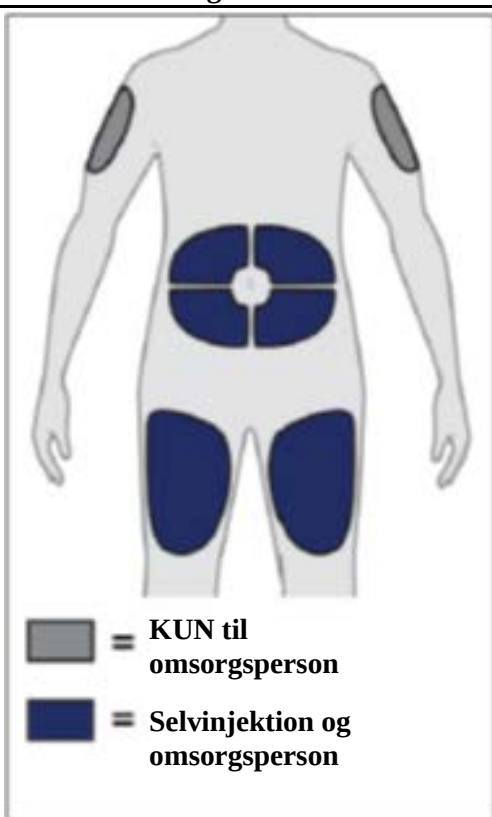
- misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
- Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

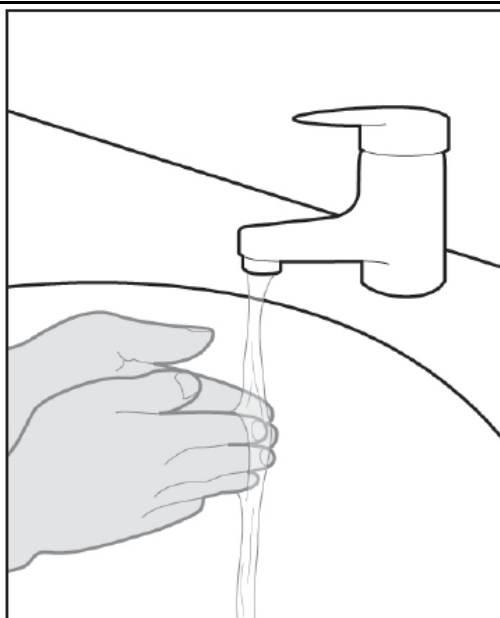
- a. Lad den fyldte pen stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte pen ved hjælp af varmekilder såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

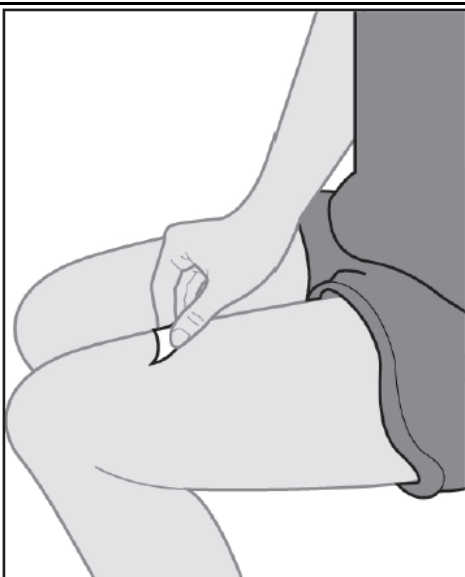
- a. Du kan injicere i:
 - forsiden af dine lår.
 - din mave bortset fra 5 cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
- Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

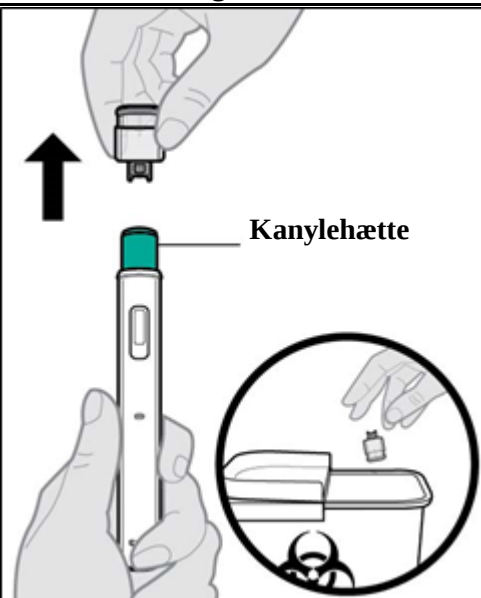
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

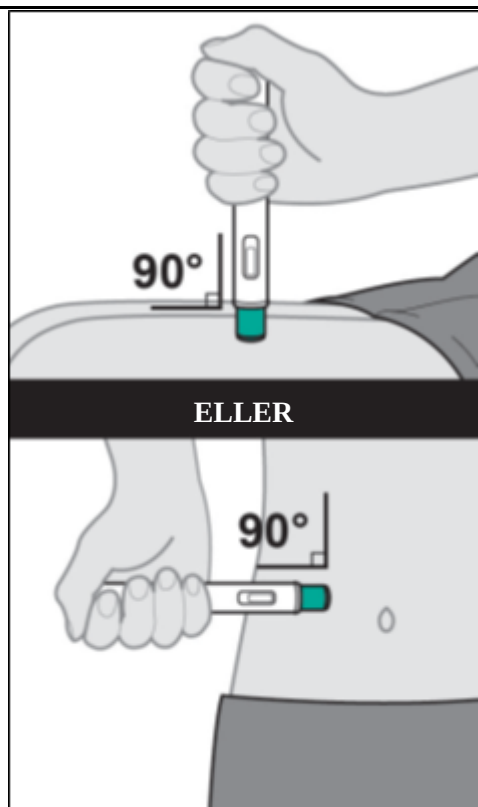
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

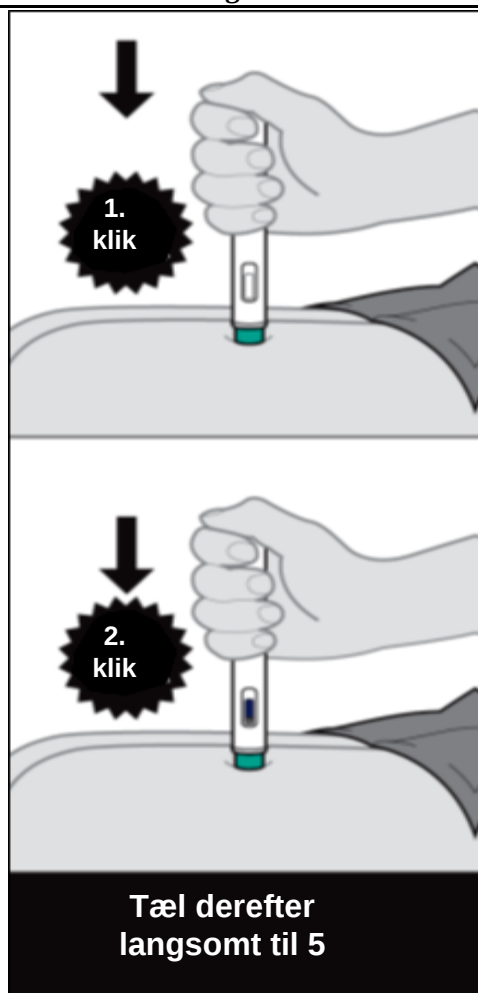
- a. Hold den fyldte pen ved injektorkroppen med hættten øverst med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere.
 - Berør **ikke** kanylen eller kanylehættten. Hvis du gør det, kan det resultere i en nålestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte pen igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen for skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Placer den fyldte pen på injektionsstedet.

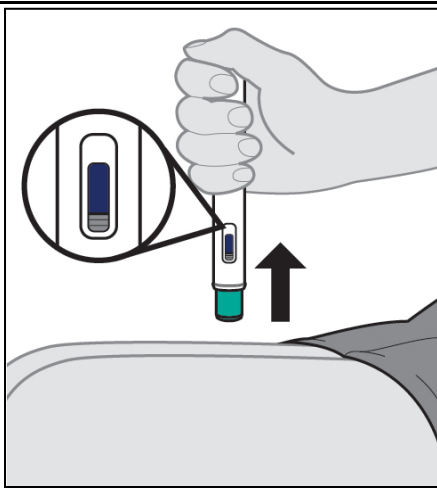
- Hold den fyldte pen, så du kan se vinduet.
- Uden at klemme eller strække huden, skal den fyldte pen placeres over injektionsstedet i en vinkel på 90 grader.



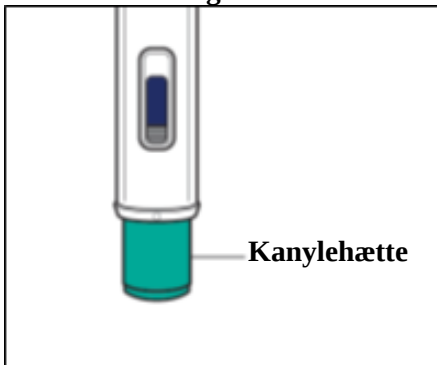
Figur J

10. Giv injektionen

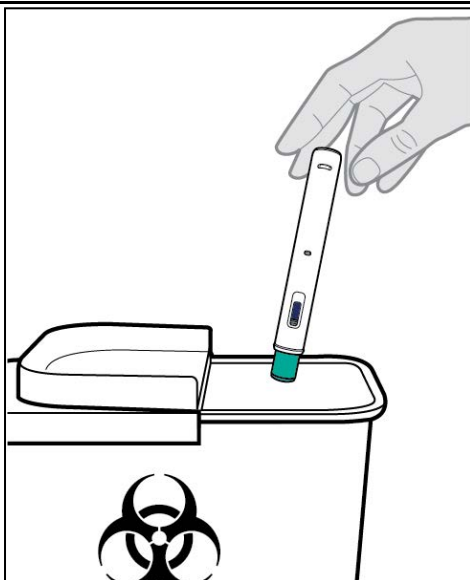
- Tryk den fyldte pen **fast** mod huden. Når injektionen starter, vil du høre det første høje “klik”, og den blå stempelstang vil begynde at fylde vinduet.
 - Fortsæt med at holde den fyldte pen fast mod huden, og lyt efter det andet høje “klik”.
 - Når du hører det andet høje “klik”, skal du fortsætte med at holde den fyldte pen fast mod huden og tælle langsomt til 5 for at sikre, at du injicerer den fulde dosis.
- Skift **ikke** den fyldte pens position, efter injektionen er startet.



Figur K



Figur L



Figur M

11. Fjern den fyldte pen fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Se på den fyldte pen, og sørg for, at den blå stempelstang med den grå top fylder vinduet helt.
 - b. Fjern den fyldte pen fra huden.
- Når du har fjernet den fyldte pen fra injektionsstedet, vil kanylen automatisk blive tildækket. Sæt **ikke** hættten på pennen igen.
 - Hvis vinduet ikke er blevet helt blå, eller hvis lægemidlet stadig injiceres, betyder det, at du ikke har fået en fuld dosis. Ring straks til sundhedspersonalet.
- c. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.
- Brug **ikke** den fyldte pen igen.
 - Gnid **ikke** injektionsstedet.

12. Bortskaf den fyldte pen

- a. Kassér den brugte fyldte pen i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholservietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte pen og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Indlægsseddel: Information til patienten

Yuflyma 80 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 i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge giver dig også et **Patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, inden du begynder at bruge Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Opbevar dette **Patientkort** på dig under din behandling og i 4 måneder efter din sidste indsprøjtning med Yuflyma.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma
3. Sådan skal du bruge Yuflyma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Yuflyma indeholder det aktive stof adalimumab, et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Yuflyma er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Rheumatoid artrit
- Plaque-psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Den aktive ingrediens i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de ovennævnte inflammatoriske sygdomme. Ved at binde til TNF α nedsætter Yuflyma inflammationsprocessen i disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Yuflyma bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, vil du få Yuflyma.

Yuflyma kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Yuflyma kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene og hjælpe dem til at kunne bevæge sig mere frit.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, der forårsager røde, skællende, skorpede hudpletter dækket af sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene og få dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt.

Yuflyma bruges til behandling af moderat til svær kronisk plaque-psoriasis hos voksne.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (undertiden kaldet svedkirtelbetændelse) er en kronisk og ofte smertefuld inflammatorisk (betændelseslignende) hudsygdom. Symptomerne kan omfatte ømme buler (knuder) og abscesser (bylder), der kan lække pus. Det påvirker oftest specifikke områder af huden, såsom under brysterne, armhulerne, inderlår, lysken og balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos unge i alderen 12 til 17 år.

Yuflyma kan reducere antallet af knuder og bylder forårsaget af sygdommen og den smerte, der ofte er forbundet med sygdommen. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i fordøjelseskanalen. Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til svær Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Yuflyma bruges til at behandle

- moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til svær colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Yuflyma.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der påvirker visse dele af øjet. Yuflyma bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis med inflammation, der påvirker den bagerste del af øjet
- børn med kronisk ikke-infektøs uveitis fra 2 år med inflammation, der påvirker den forreste del af øjet.

Denne inflammation kan føre til nedsat syn og/eller tilstedeværelsen af flydere i øjet (sorte prikker eller flygtige linjer, der bevæger sig i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved at reducere denne inflammation.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma

Undlad at bruge Yuflyma:

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (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 eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ” Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Yuflyma.

Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelse eller udslæt, skal du ikke injicere mere Yuflyma og straks kontakte din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder en langvarig infektion eller en infektion i en del af kroppen (for eksempel bensår), skal du kontakte din læge, før du starter behandlingen med Yuflyma. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner, mens du er i behandling med Yuflyma. Denne risiko kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og omfatte:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (blodforgiftning (sepsis))

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om at holde op med at bruge Yuflyma i et stykke tid.

- Fortæl det til lægen, hvis du bor eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (for eksempel histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose) er meget almindelige.

- Fortæl det til lægen, hvis du har haft infektioner, der hele tiden vender tilbage, eller andre tilstande, der øger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du have større risiko for at få infektioner, mens du tager Yuflyma. Du og din læge skal være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du behandles med Yuflyma. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer på infektioner, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, der har haft tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke bruge Yuflyma.
 - Da der er rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter behandlet med Yuflyma, vil din læge undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Yuflyma. Dette vil omfatte en grundig medicinsk evaluering, herunder din sygehistorie og relevante screeningstests (f.eks. røntgen af brystkassen og en tuberkulintest). Udførelsen og resultaterne af disse tests skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikle sig under behandlingen, selv om du har fået behandling til forebyggelse af tuberkulose.
 - Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (for eksempel hoste, der ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, mild feber) eller andre infektioner under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

Hepatitis B

- Fortæl det til lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, at du kan have risiko for at få HBV.
 - Din læge bør teste dig for HBV. Hos personer, der bærer HBV, kan Yuflyma forårsage, at virussen bliver aktiv igen.
 - I nogle sjældne tilfælde, især hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV være livstruende.

Kirurgi eller tandoperation

- Hvis du skal opereres eller have foretaget tandbehandling, skal du informere din læge om, at du tager Yuflyma. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Yuflyma.

Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler en demyeliserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom multipel sklerose), vil din læge beslutte, om du skal have eller fortsætte med at få Yuflyma. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever symptomer som synsændringer, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller prikken noget sted i kroppen.

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives, mens du får Yuflyma.
 - Spørg lægen, før du modtager nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer i forhold til deres alder, inden de påbegynder behandling med Yuflyma.
 - Hvis du fik Yuflyma, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til cirka fem måneder efter den sidste Yuflyma-dosis, du fik under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læge og andet sundhedspersonale om

din brug af Yuflyma under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit barn skal vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjertesvigt og behandles med Yuflyma, skal status for dit hjertesvigt overvåges nøje af din læge. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du har haft eller har en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks. åndenød eller hævede fødder), skal du straks kontakte din læge. Din læge vil beslutte, om du skal have Yuflyma.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok af de blodlegemer, der bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødning. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen. Hvis du udvikler feber, der ikke forsvinder, får lette blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du straks kontakte din læge.

Kræft

- Der har været meget sjældne tilfælde af visse former for kræft hos børn og voksne patienter, der tager Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have en højere risiko end gennemsnittet for at få lymfom (en kræftform, der påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv).
 - Hvis du tager Yuflyma, kan risikoen for at få lymfom, leukæmi eller andre kræftformer stige. I sjældne tilfælde er der set en usædvanlig og svær type lymfom hos patienter, der tager Yuflyma. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl det til lægen, hvis du tager azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Der er observeret tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Yuflyma.
 - Fortæl det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- Der har været tilfælde af kræft, bortset fra lymfom, hos patienter med en bestemt type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som er blevet behandlet med en anden TNF-blokker. Hvis du har KOL eller er storryger, bør du drøfte med din læge, om behandling med en TNF-blokker er passende for dig.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Yuflyma resultere i lupuslignende syndrom. Kontakt din læge, hvis der opstår symptomer, såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være opdateret med alle vaccinationer, før de bruger Yuflyma.

Brug af anden medicin sammen med Yuflyma

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Du må ikke tage Yuflyma sammen med medicin, der indeholder følgende aktive stoffer på grund af øget risiko for alvorlig infektion:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske midler (for eksempel sulfasalazin, hydroxyklorokin, leflunomid og injicerbare guldpræparater)
- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Du bør overveje at bruge passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at bruge den i mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Yuflyma.
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Yuflyma bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Ifølge et graviditetsstudie var der ingen højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Yuflyma under graviditeten sammenlignet med mødre med samme sygdom, som ikke fik Yuflyma.
- Yuflyma kan anvendes under amning.
- Hvis du får Yuflyma under din graviditet, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, før barnet får nogen vaccine. For yderligere oplysninger om vacciner, se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler".

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yuflyma kan have en lille indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Rumsnurrende fornemmelse og synsforstyrrelser kan forekomme, efter du har taget Yuflyma.

Yuflyma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. 0,8 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge Yuflyma

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Den anbefalede Yuflyma-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Yuflyma i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Reumatoid artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	40 mg hver anden uge	Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes der med methotrexat under behandling med Yuflyma. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Yuflyma anvendes alene. Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Yuflyma-behandling, kan lægen beslutte at ordinere Yuflyma 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Plaque-psoriasis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Hidradenitis suppurativa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af én 80 mg dosis (én 80 mg injektion) to uger senere. Efter yderligere to uger skal du fortsætte med én dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge i alderen 12-17 år, der vejer 30 kg eller derover	Første dosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons på Yuflyma 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis der er behov for et hurtigere svar, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion på en dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge

Colitis ulcerosa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Yuflyma, også efter du er fyldt 18 år.

Colitis ulcerosa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Yuflyma, også efter du er fyldt 18 år.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du bruger Yuflyma. Yuflyma kan også anvendes alene.
Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales anvendt sammen med methotrexat.
Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som kan gives en uge før starten af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales til brug i kombination med methotrexat.

Metode og indgivelsesvej

Yuflyma indgives ved injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner om, hvordan Yuflyma injiceres, findes i afsnit 7 "Brugervejledning".

Hvis du har brugt for meget Yuflyma

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Yuflyma hyppigere end foreskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at du har taget for meget. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Yuflyma

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Yuflyma, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelige fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Yuflyma

Beslutningen om at stoppe med at bruge Yuflyma bør drøftes med din læge. Dine symptomer kan vende tilbage, hvis du holder op med at bruge Yuflyma.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Yuflyma-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- åndenød ved fysisk aktivitet eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer:

- tegn på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, brændende fornemmelse ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

De ovenfor beskrevne symptomer kan være tegn på nedenstående bivirkninger, som er observeret med Yuflyma.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbetinget 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)
- følelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm-kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, hjerterbrand)
- syrereflukssygdom
- Sicca syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystsmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)

- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterielle infektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der påvirker lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rystelser (rysten)
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (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
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (herunder betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- tarmperforation (hul i tarmen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet) i forbindelse med allergiske reaktioner
- betændelselignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden blodkræft, der ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden kræftform relateret til infektion med human herpesvirus 8. Kaposi sarkom optræder oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, der kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt, der ledsager muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

Nogle bivirkninger, der er observeret med Yuflyma, har muligvis ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse omfatter:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzymmer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/kartonen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte med kanylebeskyttelse i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Når det er nødvendigt (for eksempel når du rejser), kan en fyldt Yuflyma-injektionssprøjte med kanylebeskyttelse opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i en periode på højst 31 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet til opbevaring ved stuetemperatur, **skal den anvendes inden for 31 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskabet.

Du skal notere den dato, hvor injektionssprøjten første gang tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yuflyma indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende af Yuflyma fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse og pakningsindhold

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse leveres som en steril opløsning med 80 mg adalimumab i 0,8 ml injektionsvæske.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte, der indeholder en opløsning af adalimumab. Pakningen med 1 fyldt injektionssprøjte leveres med 2 alkoholservietter (1 ekstra).

Yuflyma fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte med kanylebeskyttelse, der indeholder en opløsning af adalimumab. Pakningen med 1 fyldt injektionssprøjte med kanylebeskytter leveres med 2 alkoholservietter (1 ekstra).

Yuflyma kan fås som en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Fremstiller:

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrig

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

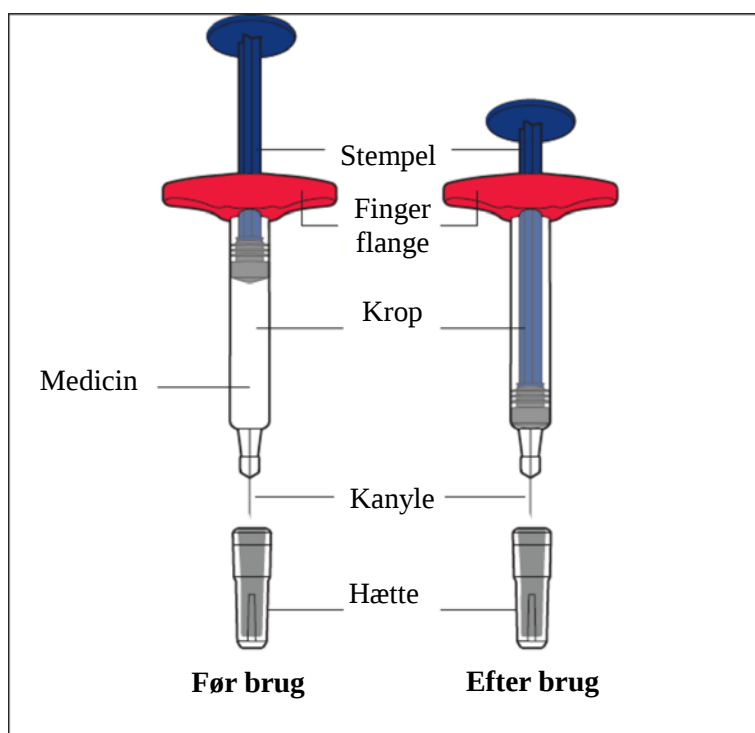
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

- Følgende vejledning forklarer, hvordan du giver dig selv en subkutan injektion af Yuflyma ved hjælp af den fyldte injektionssprøjte. Læs først alle instruktionerne omhyggeligt, og følg dem derefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i, hvordan du injicerer dig selv.
- Forsøg **ikke** at injicere dig selv, før du er sikker på, at du forstår, hvordan du forbereder og giver injektionen.
- Efter korrekt træning kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, for eksempel et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldte injektionssprøjte til én injektion.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte



Figur A

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

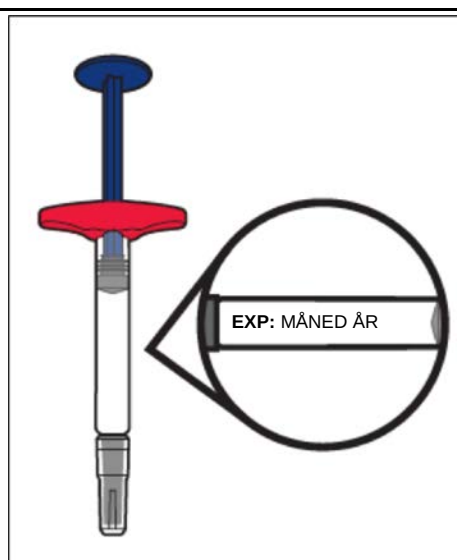
Fjern ikke kanylehætten før lige inden injektion. Opbevar Yuflyma utilgængeligt for børn.

1. Saml materialerne til injektionen

- a. Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- b. Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
 - Hold den fyldte injektionssprøjte, når den tages ud af æsken. **Rør ikke** stemplet.
- c. Sørg for at have følgende materialer:
 - Fyldt injektionssprøjte
 - Alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

- Vatkugle eller gaze
- Plaster
- Affaldsbeholder til skarpe genstande



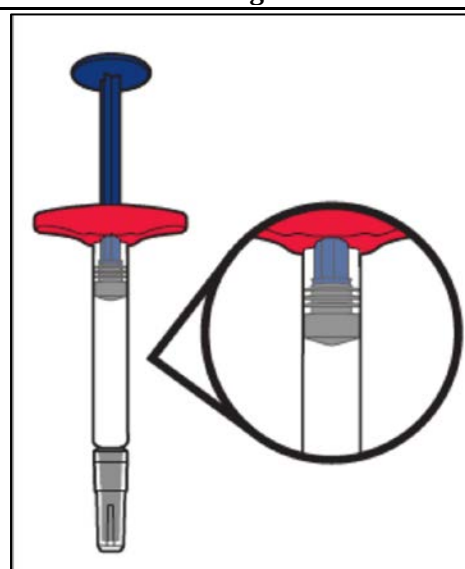
Figur B

2. Inspicer den fyldte injektionssprøjte

- Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- Se på den fyldte injektionssprøjte og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

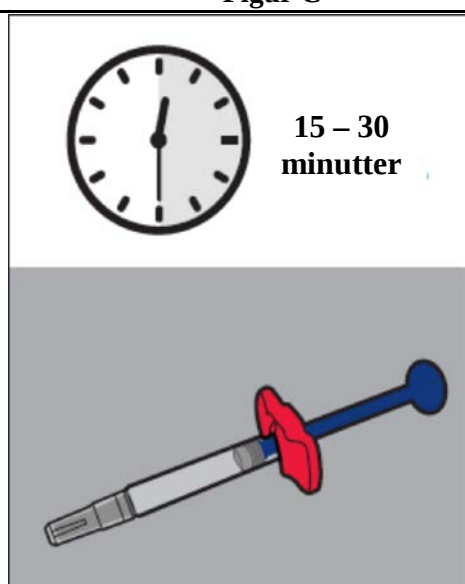
- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



Figur C

3. Inspicer medicinen

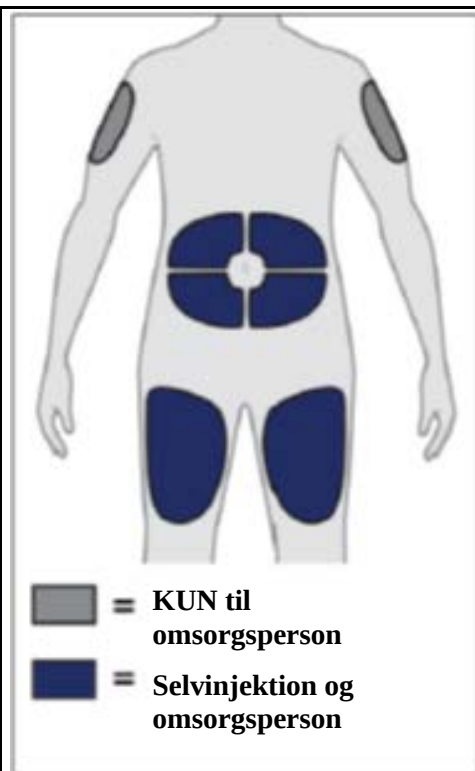
- Se på lægemidlet, og bekræft, at væsken er klar, farveløs til svagt brun og fri for partikler.
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
 - Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

- Lad den fyldte injektionssprøjte stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte ved hjælp af varmekilder, såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

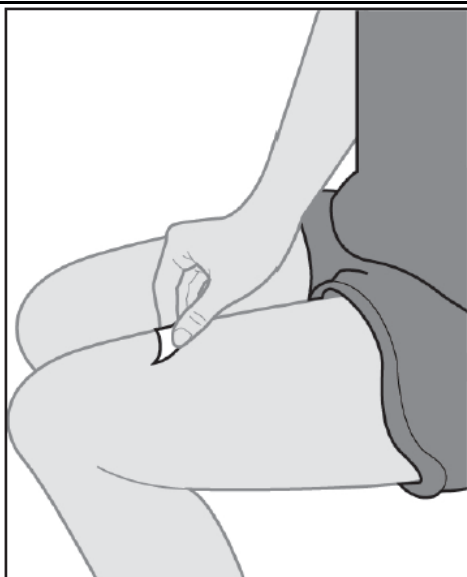
- a. Du kan injicere i:
- forsiden af dine lår.
 - din mave bortset fra 5 cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
 - Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
 - Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

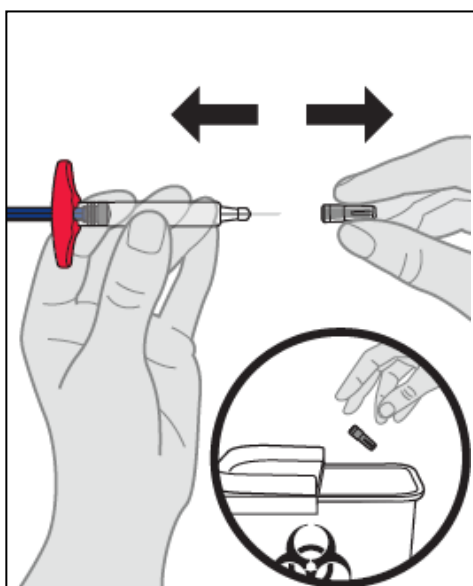
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

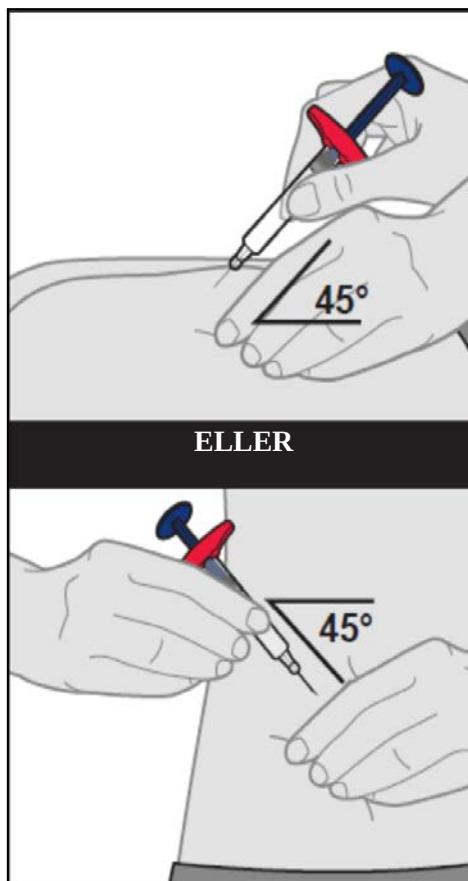
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse.
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

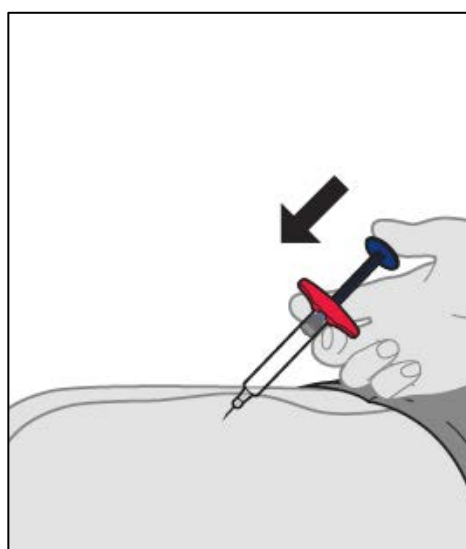
- a. Fjern hættten ved at holde den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere
 - Berør **ikke** kanylen. Hvis du gør det, kan det resultere i en kanylestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Indsæt den fyldte injektionssprøjte på injektionsstedet

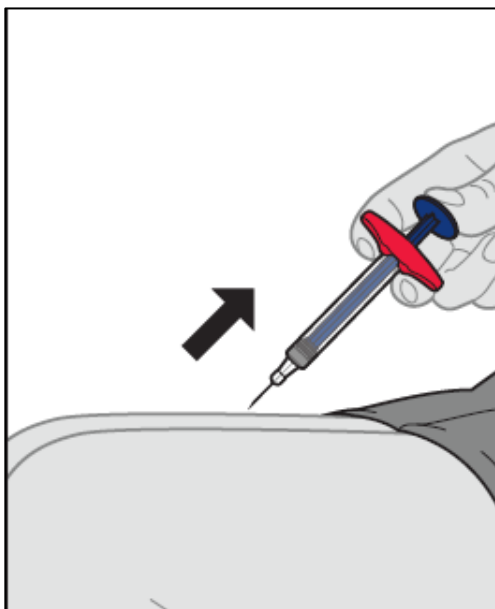
- a. Knib forsigtigt en hudfold på injektionsstedet med den ene hånd.
- b. Hold den fyldte injektionssprøjte på dens krop og stik kanylen helt ind i hudfolden i en 45 graders vinkel med en hurtig og "dartlignende" bevægelse.



Figur J

10. Giv injektionen

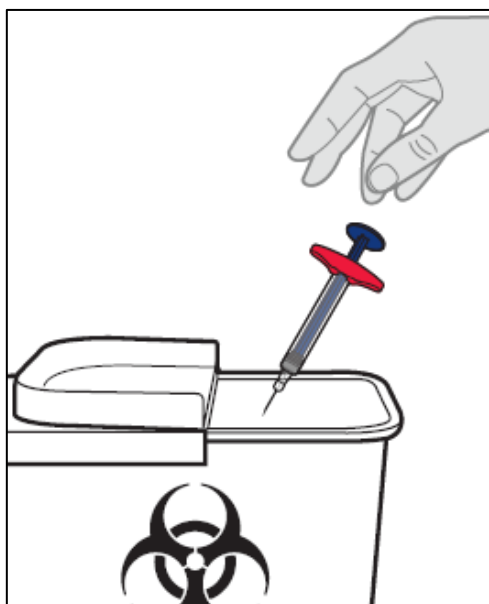
- a. Når kanylen er indsat, skal du slippe den sammenknebne hud.
 - b. Skub langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og sprøjten er tom.
- Skift **ikke** den fyldte injektionssprøjtes position, efter injektionen er startet.



Figur K

11. Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Når den fyldte injektionssprøjte er tom, fjernes den forhåndsfyldte injektionssprøjte fra huden i samme vinkel som den blev indsat.
 - b. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.
- Anvend **ikke** den fyldte injektionssprøjte igen.
 - Rør **ikke** ved kanylen og sæt ikke hættten på kanylen igen.
 - Gnid **ikke** injektionsstedet.

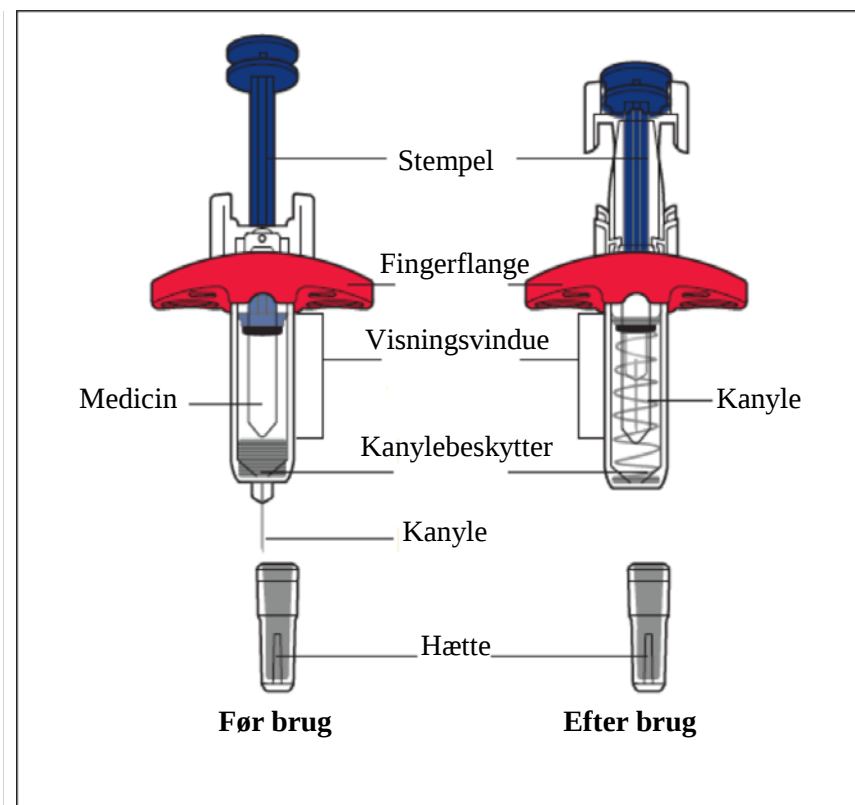


Figur L

12. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte

- Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen.
- a. Kassér den brugte fyldte injektionssprøjte i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholservietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte med kanylebeskyttelse



Figur A

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

Fjern ikke kanylehætten før lige inden injektion. Opbevar Yuflyma utilgængelig for børn.

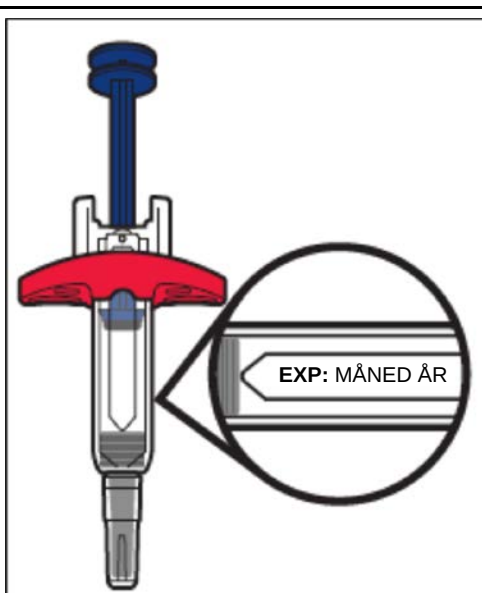
1. Saml materialerne til injektionen

- a. Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- b. Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
 - Hold den fyldte injektionssprøjte, når den tages ud af æsken. Rør ikke stemplet.
- c. Sørg for at have følgende materialer:

- Fyldt injektionssprøjte
- Alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

- Vatkugle eller gaze
- Plaster
- Affaldsbeholder til skarpe genstande



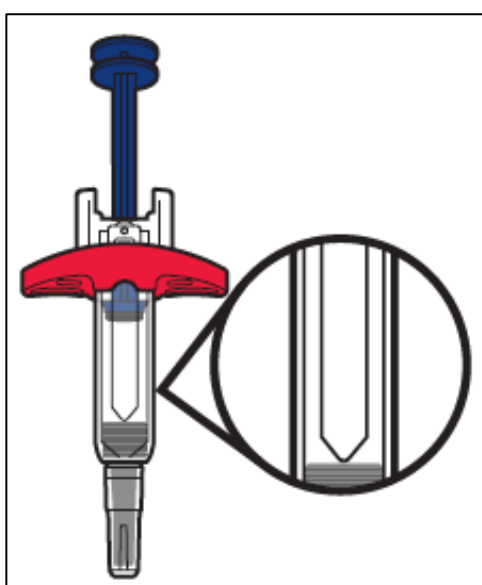
Figur B

2. Inspicer den fyldte injektionssprøjte

- a. Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- b. Se på den fyldte injektionssprøjte og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- c. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

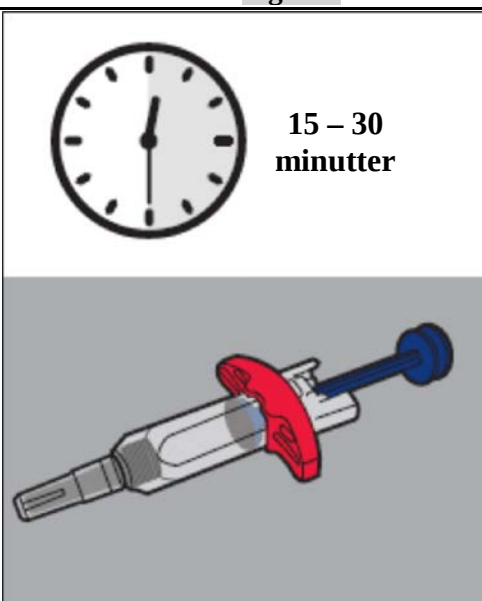
- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



Figur C

3. Inspicer medicinen

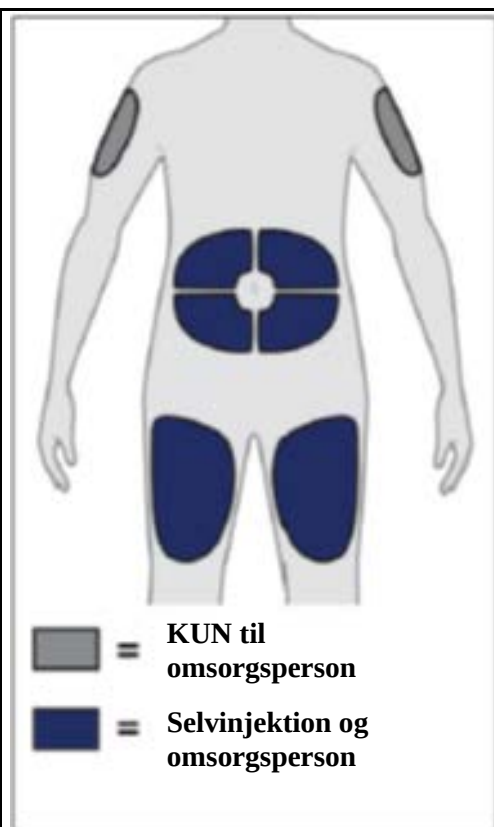
- a. Se på lægemidlet, og bekræft, at væsken er klar, farveløs til svagt brun og fri for partikler.
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
 - Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

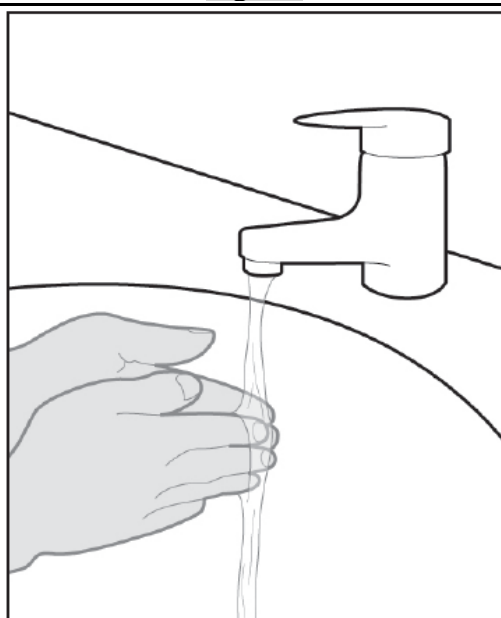
- a. Lad den fyldte injektionssprøjte stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte ved hjælp af varmekilder, såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

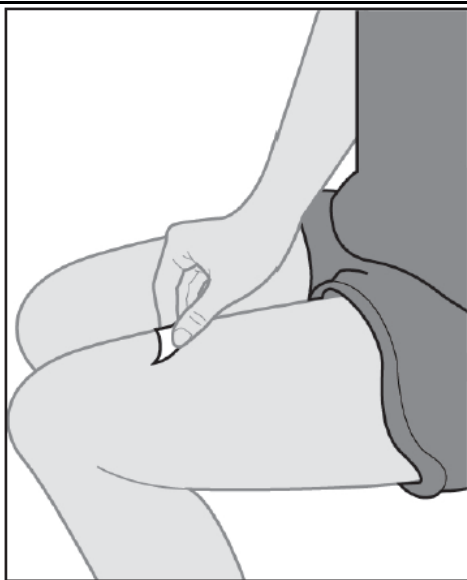
- a. Du kan injicere i:
- forsiden af dine lår.
 - din mave bortset fra 5cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
 - Hvis du har psoriasis, **må du ikke** injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
 - Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

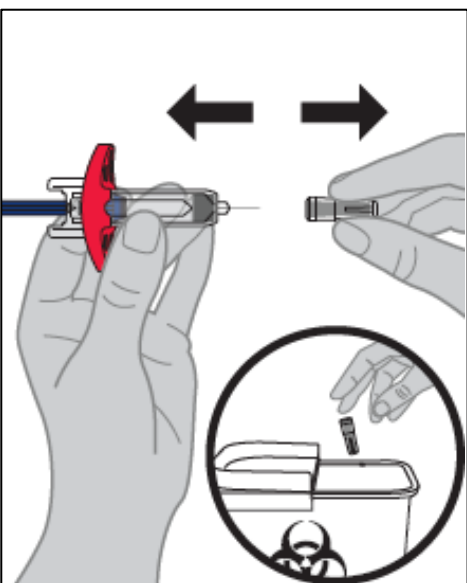
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

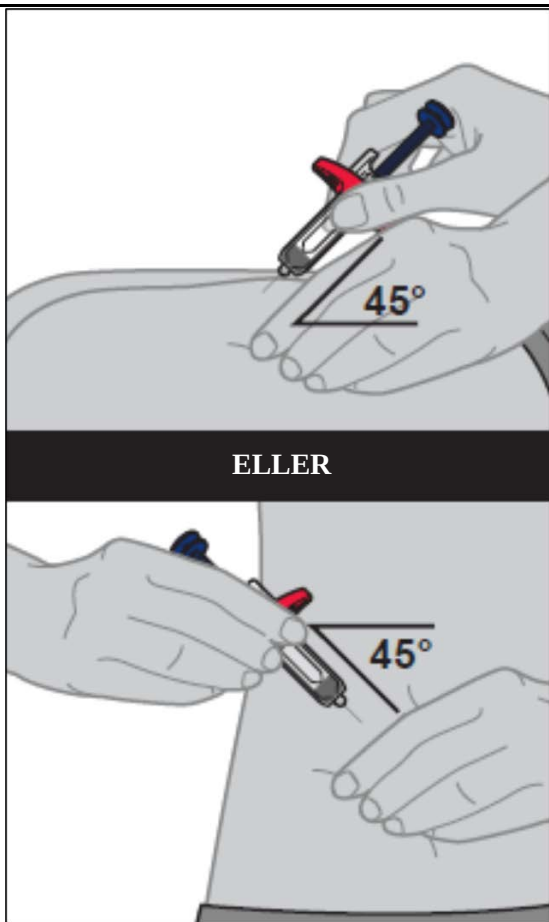
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse.
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

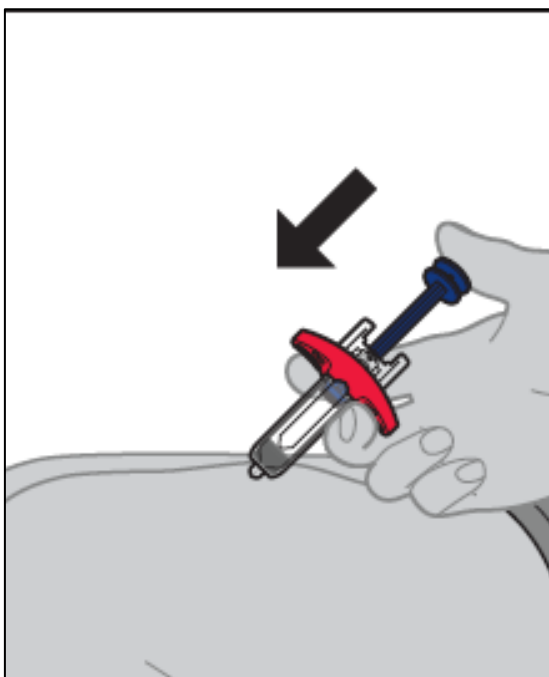
- a. Fjern hættten ved at holde den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere
 - Berør **ikke** kanylen. Hvis du gør det, kan det resultere i en kanylestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Indsæt den fyldte injektionssprøjte på injektionsstedet

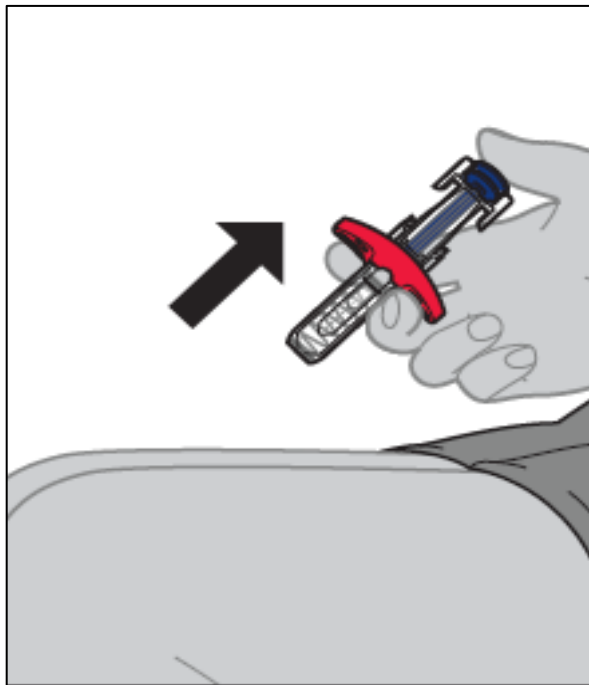
- a. Knib forsigtigt en hudfold på injektionsstedet med den ene hånd.
- b. Hold den fyldte injektionssprøjte på dens krop og stik kanylen helt ind i hudfolden i en 45 graders vinkel med en hurtig og "dartlignende" bevægelse.



Figur J

10. Giv injektionen

- a. Når kanylen er indsat, skal du slippe den sammenknebne hud.
 - b. Skub langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og sprøjten er tom.
- Skift **ikke** den fyldte injektionssprøjtes position, efter injektionen er startet.

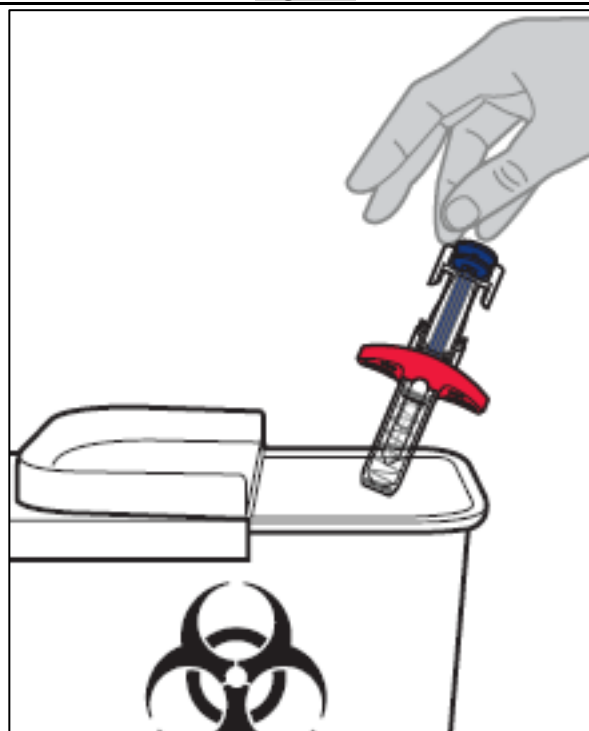


Figur K

11. Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Når den fyldte injektionssprøjte er tom, løftes tommelfingeren langsomt fra stemplet, indtil kanylen er helt dækket af kanylebeskyttelsen.
- b. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.

- Anvend **ikke** den fyldte injektionssprøjte igen.
- Gnid **ikke** injektionsstedet.



Figur L

12. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte

- a. Kassér den brugte fyldte injektionssprøjte i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholervietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Indlægsseddel: Information til patienten

Yuflyma 80 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 i punkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge giver dig også et **Patientkort**, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, inden du begynder at bruge Yuflyma og under behandling med Yuflyma. Opbevar dette **Patientkort** på dig under din behandling og i 4 måneder efter din sidste indsprøjtning med Yuflyma.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma
3. Sådan skal du bruge Yuflyma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Yuflyma indeholder det aktive stof adalimumab, et lægemiddel, der virker på din krops immunforsvar.

Yuflyma er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Rheumatoid artrit
- Plaque-psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa
- Ikke-infektøs uveitis

Den aktive ingrediens i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de ovennævnte inflammatoriske sygdomme. Ved at binde til TNF α nedsætter Yuflyma inflammationsprocessen i disse sygdomme.

Reumatoid artrit

Reumatoid artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene.

Yuflyma bruges til at behandle reumatoid artrit hos voksne. Du vil evt. først få andre sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, såsom methotrexat. Hvis du ikke responderer tilstrækkeligt på disse lægemidler, vil du få Yuflyma.

Yuflyma kan også anvendes til behandling af alvorlig aktiv og progressiv reumatoid artrit, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat.

Yuflyma kan nedsætte hastigheden for ødelæggelse af leddene og hjælpe dem til at kunne bevæge sig mere frit.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Plaque-psoriasis

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, der forårsager røde, skællende, skorpede hudpletter dækket af sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene og få dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt.

Yuflyma bruges til behandling af moderat til svær kronisk plaque-psoriasis hos voksne.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (undertiden kaldet svedkirtelbetændelse) er en kronisk og ofte smertefuld inflammatorisk (betændelseslignende) hudsygdom. Symptomerne kan omfatte ømme buler (knuder) og abscesser (bylder), der kan lække pus. Det påvirker oftest specifikke områder af huden, såsom under brysterne, armhulerne, inderlår, lysken og balderne. Ardannelse kan også forekomme på berørte områder.

Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos voksne og
- moderat til svær hidradenitis suppurativa hos unge i alderen 12 til 17 år.

Yuflyma kan reducere antallet af knuder og bylder forårsaget af sygdommen og den smerte, der ofte er forbundet med sygdommen. Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i fordøjelseskanalen. Yuflyma bruges til behandling af

- moderat til svær Crohns sygdom hos voksne og
- moderat til svær Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en inflammatorisk sygdom i tyktarmen.

Yuflyma bruges til at behandle

- moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne og
- moderat til svær colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Du vil først få anden medicin. Hvis du ikke har tilstrækkelig virkning af denne medicin, kan du få Yuflyma.

Ikke-infektøs uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der påvirker visse dele af øjet. Yuflyma bruges til behandling af

- voksne med ikke-infektøs uveitis med inflammation, der påvirker den bagerste del af øjet
- børn med kronisk ikke-infektøs uveitis fra 2 år med inflammation, der påvirker den forreste del af øjet.

Denne inflammation kan føre til nedsat syn og/eller tilstedeværelsen af flydere i øjet (sorte prikker eller flygtige linjer, der bevæger sig i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved at reducere denne inflammation.

Du kan først få anden medicin. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, får du Yuflyma.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Yuflyma

Undlad at bruge Yuflyma:

- Hvis du er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (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 eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis du har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Yuflyma.

Allergiske reaktioner

- Hvis du får allergiske reaktioner med symptomer som trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelse eller udslæt, skal du ikke injicere mere Yuflyma og straks kontakte din læge, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektioner

- Hvis du har en infektion, herunder en langvarig infektion eller en infektion i en del af kroppen (for eksempel bensår), skal du kontakte din læge, før du starter behandlingen med Yuflyma. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Du kan lettere få infektioner, mens du er i behandling med Yuflyma. Denne risiko kan stige, hvis du har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og omfatte:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (blodforgiftning (sepsis))

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dig om at holde op med at bruge Yuflyma i et stykke tid.

- Fortæl det til lægen, hvis du bor eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (for eksempel histoplasmosis, coccidioidomycose eller blastomycose) er meget almindelige.

- Fortæl det til lægen, hvis du har haft infektioner, der hele tiden vender tilbage, eller andre tilstande, der øger risikoen for infektioner.
- Hvis du er over 65 år, kan du have større risiko for at få infektioner, mens du tager Yuflyma. Du og din læge skal være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens du behandles med Yuflyma. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du får symptomer på infektioner, såsom feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer.

Tuberkulose

- Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, der har haft tuberkulose. Hvis du har aktiv tuberkulose, må du ikke bruge Yuflyma.
 - Da der er rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter behandlet med Yuflyma, vil din læge undersøge dig for tegn og symptomer på tuberkulose, før du starter behandlingen med Yuflyma. Dette vil omfatte en grundig medicinsk evaluering, herunder din sygehistorie og relevante screeningstests (f.eks. røntgen af brystkassen og en tuberkulintest). Udførelsen og resultaterne af disse tests skal registreres på dit **patientkort**.
 - Tuberkulose kan udvikle sig under behandlingen, selv om du har fået behandling til forebyggelse af tuberkulose.
 - Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (for eksempel hoste, der ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, mild feber) eller andre infektioner under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

Hepatitis B

- Fortæl det til lægen, hvis du er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis du har aktiv HBV, eller hvis du tror, at du kan have risiko for at få HBV.
 - Din læge bør teste dig for HBV. Hos personer, der bærer HBV, kan Yuflyma forårsage, at virussen bliver aktiv igen.
 - I nogle sjældne tilfælde, især hvis du tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV være livstruende.

Kirurgi eller tandoperation

- Hvis du skal opereres eller have foretaget tandbehandling, skal du informere din læge om, at du tager Yuflyma. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af Yuflyma.

Demyeliserende sygdom

- Hvis du har eller udvikler en demyeliserende sygdom (en sygdom, der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom multipel sklerose), vil din læge beslutte, om du skal have eller fortsætte med at få Yuflyma. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever symptomer som synsændringer, svaghed i arme eller ben eller følelsesløshed eller prikken noget sted i kroppen.

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives, mens du får Yuflyma.
 - Spørg lægen, før du modtager nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer i forhold til deres alder, inden de påbegynder behandling med Yuflyma.
 - Hvis du fik Yuflyma, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til cirka fem måneder efter den sidste Yuflyma-dosis, du fik under

graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår dit barn skal vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis du har lettere hjertesvigt og behandles med Yuflyma, skal status for dit hjertesvigt overvåges nøje af din læge. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du har haft eller har en alvorlig hjertesygdom. Hvis du udvikler nye eller forværrede symptomer på hjertesvigt (f.eks. åndenød eller hævede fødder), skal du straks kontakte din læge. Din læge vil beslutte, om du skal have Yuflyma.

Feber, blå mærker, blødning eller bleghed

- Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok af de blodlegemer, der bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødning. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen. Hvis du udvikler feber, der ikke forsvinder, får lette blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du straks kontakte din læge.

Kræft

- Der har været meget sjældne tilfælde af visse former for kræft hos børn og voksne patienter, der tager Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have en højere risiko end gennemsnittet for at få lymfom (en kræftform, der påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv).
 - Hvis du tager Yuflyma, kan risikoen for at få lymfom, leukæmi eller andre kræftformer stige. I sjældne tilfælde er der set en usædvanlig og svær type lymfom hos patienter, der tager Yuflyma. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl det til lægen, hvis du tager azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Der er observeret tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Yuflyma.
 - Fortæl det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- Der har været tilfælde af kræft, bortset fra lymfom, hos patienter med en bestemt type lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som er blevet behandlet med en anden TNF-blokker. Hvis du har KOL eller er storryger, bør du drøfte med din læge, om behandling med en TNF-blokker er passende for dig.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Yuflyma resultere i lupuslignende syndrom. Kontakt din læge, hvis der opstår symptomer, såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Børn og unge

- Vaccinationer: Hvis det er muligt, skal børn være opdateret med alle vaccinationer, før de bruger Yuflyma.

Brug af anden medicin sammen med Yuflyma

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Du må ikke tage Yuflyma sammen med medicin, der indeholder følgende aktive stoffer på grund af øget risiko for alvorlig infektion:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske midler (for eksempel sulfasalazin, hydroxyklorokin, leflunomid og injicerbare guldpræparater)
- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Du bør overveje at bruge passende prævention for at forebygge graviditet og fortsætte med at bruge den i mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Yuflyma.
- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Yuflyma bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.
- Ifølge et graviditetsstudie var der ingen højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Yuflyma under graviditeten sammenlignet med mødre med samme sygdom, som ikke fik Yuflyma.
- Yuflyma kan anvendes under amning.
- Hvis du får Yuflyma under din graviditet, kan dit spædbarn have en højere risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller barnets læge og andet sundhedspersonale om din brug af Yuflyma under graviditeten, før barnet får nogen vaccine. For yderligere oplysninger om vacciner, se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler".

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yuflyma kan have en lille indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner. Rumsnurrende fornemmelse og synsforstyrrelser kan forekomme, efter du har taget Yuflyma.

Yuflyma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. 0,8 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge Yuflyma

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Den anbefalede Yuflyma-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Yuflyma i en anden styrke, hvis du har behov for en anden dosis.

Reumatoid artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	40 mg hver anden uge	Hvis du har reumatoid artrit, fortsættes der med methotrexat under behandling med Yuflyma. Hvis din læge ikke mener, at behandling med methotrexat er hensigtsmæssig, kan Yuflyma anvendes alene. Hvis du har reumatoid artrit og ikke får methotrexat i kombination med din Yuflyma-behandling, kan lægen beslutte at ordinere Yuflyma 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Plaque-psoriasis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.

Hidradenitis suppurativa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Første dosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af én 80 mg dosis (en 80 mg injektion) to uger senere. Efter yderligere to uger skal du fortsætte med en dosis på 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge, som foreskrevet af din læge.	Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.
Unge i alderen 12-17 år, der vejer 30 kg eller derover	Første dosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge startende en uge efter den første dosis.	Hvis du har et utilstrækkeligt respons på Yuflyma 40 mg hver anden uge, kan din læge øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge. Det anbefales, at du dagligt vasker de berørte områder med et antiseptisk middel.

Crohns sygdom		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 40 kg eller derover	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis der er behov for et hurtigere svar, kan din læge ordinere en startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt kan din læge ordinere en startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion), efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 20 mg hver uge

Colitis ulcerosa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion om dagen i to på hinanden følgende dage) efterfulgt af 80 mg 2 uger senere (én 80 mg injektion på én dag). Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Din læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 år, der vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag), efterfulgt af 40 mg (én 40 mg injektion) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Yuflyma, også efter du er fyldt 18 år.

Colitis ulcerosa		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn og unge fra 6 år, der vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 160 mg (to 80 mg injektioner på én dag eller én 80 mg injektion pr. dag i to på hinanden følgende dage), efterfulgt af 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 80 mg hver anden uge.	Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige dosis Yuflyma, også efter du er fyldt 18 år.

Ikke-infektøs uveitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Voksne	Startdosis på 80 mg (én 80 mg injektion på én dag) efterfulgt af 40 mg hver anden uge med start en uge efter den første dosis.	Du kan fortsætte med at bruge kortikosteroider eller andre lægemidler, som påvirker immunsystemet, mens du bruger Yuflyma. Yuflyma kan også anvendes alene.
Børn og unge fra 2 år der vejer mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Din læge kan også ordinere en indledende dosis på 40 mg, som administreres en uge før start af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales anvendt sammen med methotrexat.
Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som kan gives en uge før starten af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales til brug i kombination med methotrexat.

Metode og indgivelsesvej

Yuflyma indgives ved injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner om, hvordan Yuflyma injiceres, findes i afsnit 7 "Brugervejledning".

Hvis du har brugt for meget Yuflyma

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Yuflyma hyppigere end foreskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortælle dem, at du har taget for meget. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom. .

Hvis du har glemt at bruge Yuflyma

Hvis du glemmer at give dig selv en injektion, bør du injicere den næste dosis af Yuflyma, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindelige fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Yuflyma

Beslutningen om at stoppe med at bruge Yuflyma bør drøftes med din læge. Dine symptomer kan vende tilbage, hvis du holder op med at bruge Yuflyma.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Yuflyma-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- åndenød ved fysisk aktivitet eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer:

- tegn på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, brændende fornemmelse ved vandladning
- følelse af svaghed eller træthed
- hoste
- snurren og prikken
- følelsesløshed
- dobbeltsyn
- svaghed i arme og ben
- en bule eller åbent sår, som ikke vil hele
- tegn og symptomer, som kan tyde på blodsygdomme, såsom vedvarende feber, blå mærker, blødning, bleghed

De ovenfor beskrevne symptomer kan være tegn på nedenstående bivirkninger, som er observeret med Yuflyma.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsvejene
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbetinget 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)
- følelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm-kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, hjerterbrand)
- syrereflukssygdom
- Sicca syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis;
- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystsmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)

- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterielle infektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der påvirker lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rystelser (rysten)
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag, såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (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
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (herunder betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop
- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- tarmperforation (hul i tarmen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet) i forbindelse med allergiske reaktioner
- betændelselignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden blodkræft, der ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden kræftform relateret til infektion med human herpesvirus 8. Kaposi sarkom optræder oftest som lilla læsioner på huden.
- leversvigt
- forværring af en tilstand, der kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt, der ledsager muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

Nogle bivirkninger, der er observeret med Yuflyma, har muligvis ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse omfatter:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzymmer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Opbevar i et køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Når det er nødvendigt (for eksempel når du rejser), kan en fyldt pen med Yuflyma opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i maksimalt 31 dage – sørg for at beskytte den mod lys. Når pennen er taget ud af køleskabet til opbevaring ved stuetemperatur, **skal den anvendes inden for 31 dage eller bortskaffes**, også selv om den returneres til køleskabet.

Du skal notere datoen, hvor pennen første gang tages ud af køleskabet, og datoen efter hvilken den skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yuflyma indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende af Yuflyma fyldt pen og indholdet af pakken

Yuflyma 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen leveres som en steril opløsning af 80mg adalimumab opløst i 0,8 ml opløsning.

Yuflyma fyldt pen er et engangsnålebaseret injektionssystem med automatiserede funktioner. Der er et vindue på hver side af pennen, hvorigennem du kan se Yuflyma-opløsningen inde i pennen.

Yuflyma fyldt pen findes i pakninger indeholdende:

1 fyldt pen til patientbrug med 2 alkoholpuder (1 ekstra)

3 fyldte penne til patientbrug med 4 spritpuder (1 ekstra)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Yuflyma kan fås som en fyldt injektionssprøjte og/eller en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Fremstiller

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrig

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

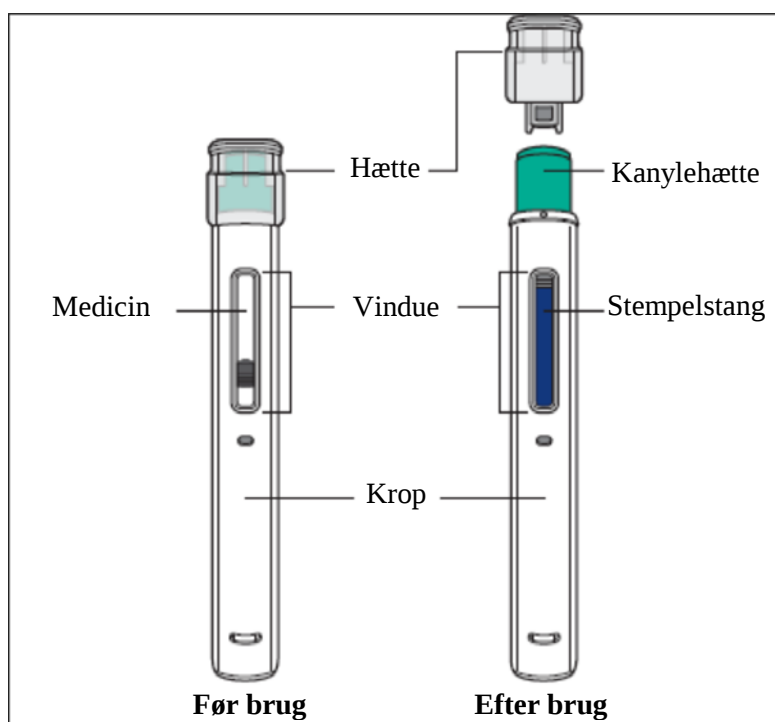
Andre informationskilder

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

- Følgende vejledning forklarer, hvordan du giver dig selv en subkutan injektion af Yuflyma ved hjælp af den fyldte pen. Læs først alle instruktionerne omhyggeligt, og følg dem derefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i, hvordan du injicerer dig selv.
- Forsøg **ikke** at injicere dig selv, før du er sikker på, at du forstår, hvordan du forbereder og giver injektionen.
- Efter korrekt træning kan injektionen gives af dig selv eller af en anden person, for eksempel et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldt pen til én injektion.

Yuflyma fyldt pen



Figur A

Brug ikke den fyldte pen, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

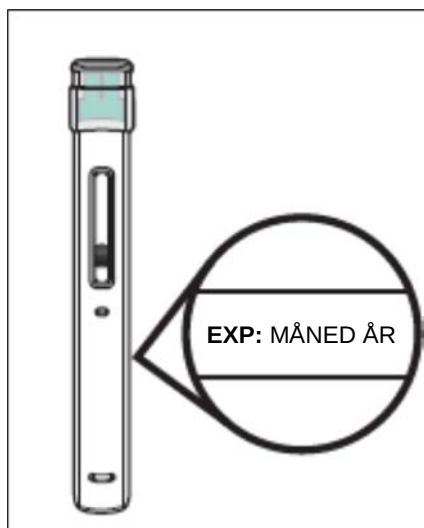
Fjern ikke hæppen, før du er klar til at injicere. Opbevar Yuflyma utilgængeligt for børn.

1. Saml materialerne til injektionen

- a. Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- b. Tag 1 fyldt pen ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
- c. Sørg for at have følgende materialer:
 - Fyldt pen
 - 1 alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

- Vatkugle eller gaze
- Plaster
- Affaldsbeholder til skarpe genstande



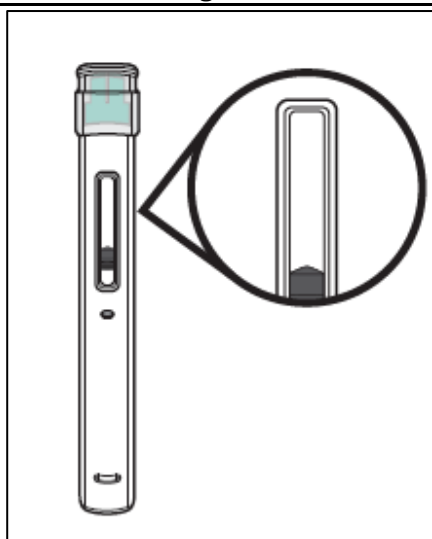
Figur B

2. Inspicer den fyldte pen

- a. Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- b. Se på den fyldte pen, og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- c. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte pen.

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



Figur C

3. Inspicer medicinen.

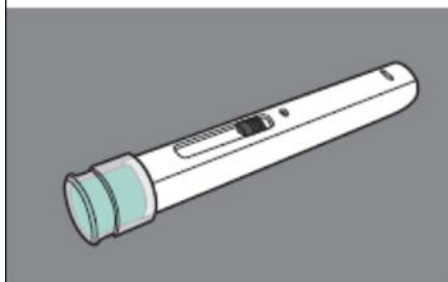
- a. Kig gennem vinduet, og forvis dig om, at væsken er klar, farveløs til lysebrun og fri for partikler.

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis væsken er

- misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
- Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



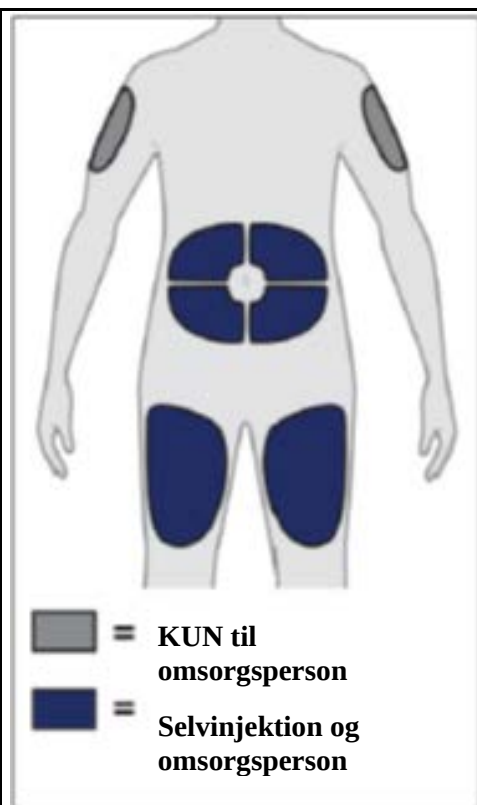
15 – 30
minutter



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

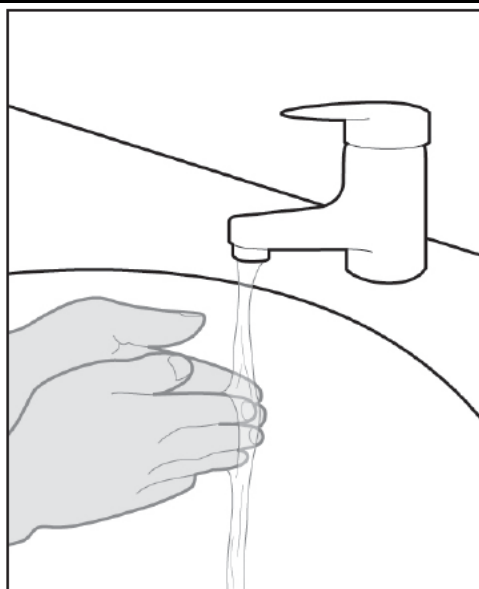
- a. Lad den fyldte pen stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte pen ved hjælp af varmekilder, såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

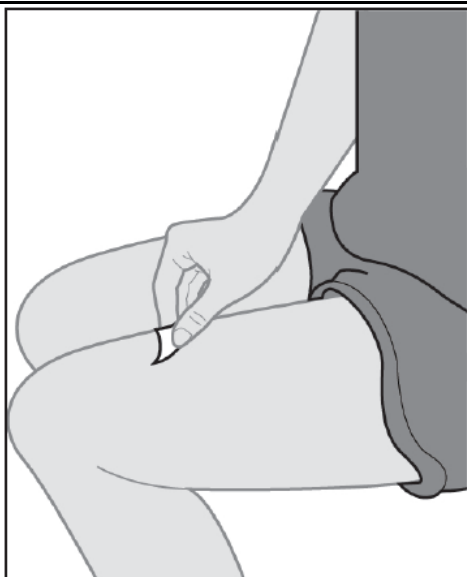
- a. Du kan injicere i:
- forsiden af dine lår.
 - din mave bortset fra 5 cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
 - Hvis du har psoriasis, må du ikke injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
 - Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

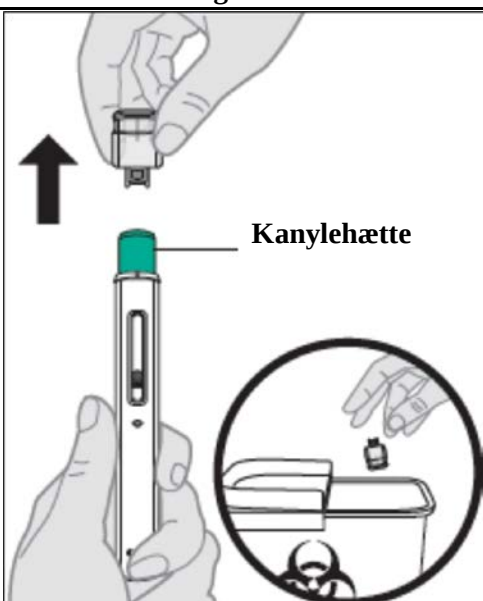
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

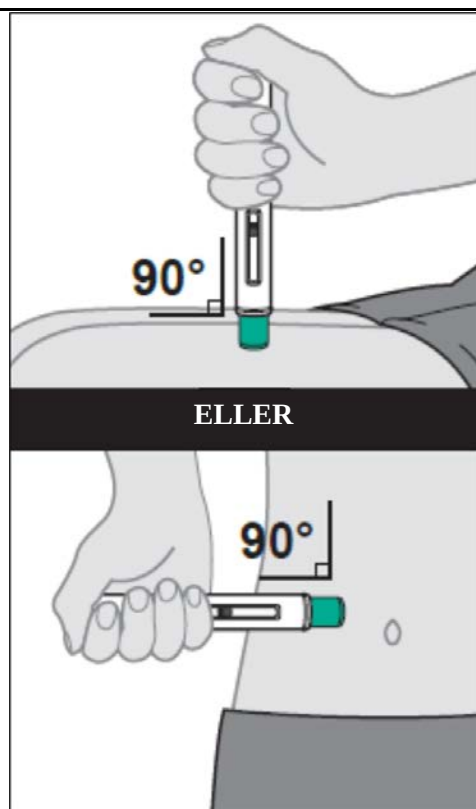
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

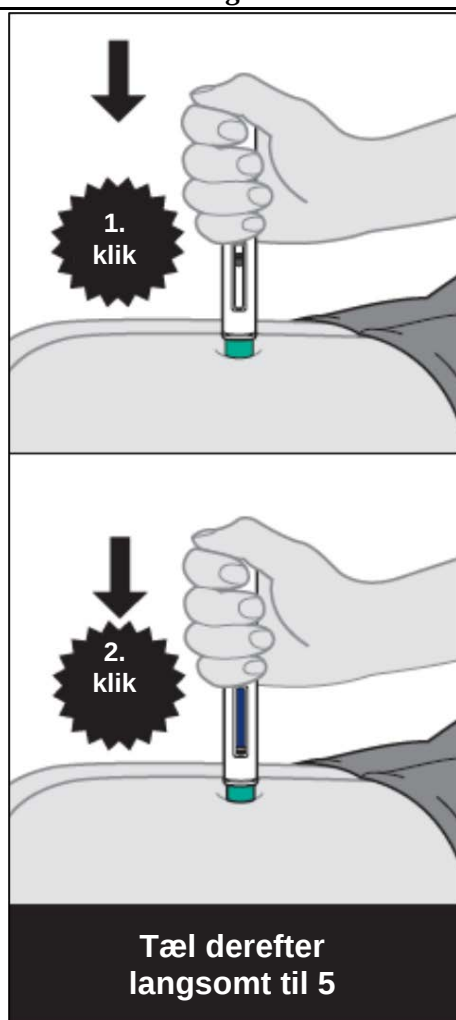
- a. Hold den fyldte pen ved injektorkroppen med hættten øverst med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere.
 - Berør **ikke** kanylen eller kanylehættten. Hvis du gør det, kan det resultere i en nålestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte pen igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Placer den fyldte pen på injektionsstedet.

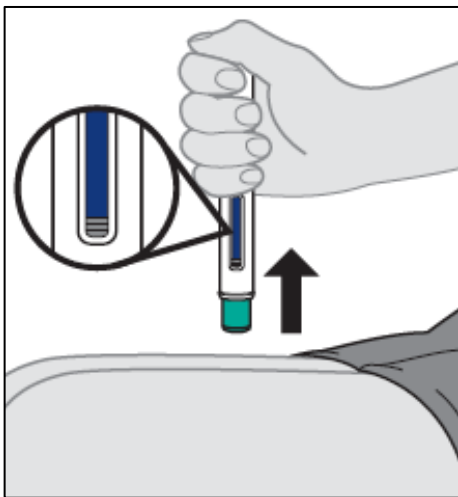
- Hold den fyldte pen, så du kan se vinduet.
- Uden at klemme eller strække huden, skal den fyldte pen placeres over injektionsstedet i en vinkel på 90 grader.



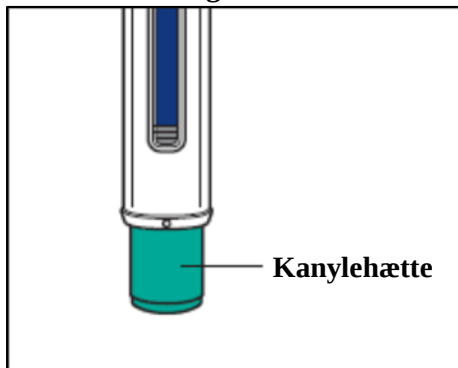
Figur J

10. Giv injektionen

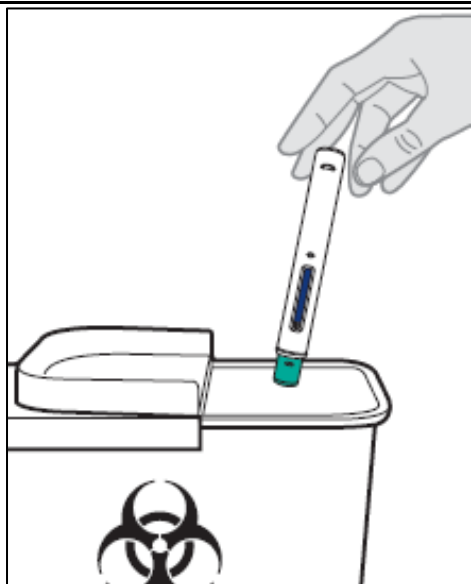
- Tryk den fyldte pen **fast** mod huden. Når injektionen starter, vil du høre det første høje "klik", og den blå stempelstang vil begynde at fylde vinduet.
 - Fortsæt med at holde den fyldte pen fast mod huden, og lyt efter det andet høje "klik".
 - Når du hører det andet høje "klik", skal du fortsætte med at holde den fyldte pen fast mod huden og tælle langsomt til 5 for at sikre, at du injicerer den fulde dosis.
- Skift **ikke** den fyldte pens position, efter injektionen er startet.



Figur K



Figur L



Figur M

11. Fjern den fyldte pen fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Se på den fyldte pen, og sørg for, at den blå stempelstang med den grå top fylder vinduet helt.
 - b. Fjern den fyldte pen fra huden.
- Når du har fjernet den fyldte pen fra injektionsstedet, vil kanylen automatisk blive tildækket. Sæt **ikke** hættten på pennen igen.
 - Hvis vinduet ikke er blevet helt blå, eller hvis lægemidlet stadig injiceres, betyder det, at du ikke har fået en fuld dosis. Ring straks til sundhedspersonalet.
- c. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.
- Brug **ikke** den fyldte pen igen.
 - Gnid **ikke** injektionsstedet.

12. Bortskaf den fyldte pen

- a. Kassér den brugte fyldte pen i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholervietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte pen og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.

Indlægsseddel: Information til patienten

Yuflyma 20 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 i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et **patientkort**, der indeholder vigtige sikkerhedsinformationer, som du skal være opmærksom på, før dit barn begynder at tage Yuflyma og under din behandling med Yuflyma. Opbevar **patientkortet** på dig eller på dit barn.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Yuflyma til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Yuflyma
3. Sådan skal du bruge Yuflyma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Yuflyma indeholder det aktive stof adalimumab.

Yuflyma er beregnet til behandling af følgende inflammatoriske sygdomme:

- Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit
- Entesopati-relateret artrit
- Plaque-psoriasis hos børn
- Crohns sygdom hos børn
- Pædiatrisk uveitis

Den aktive ingrediens i Yuflyma, adalimumab, er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder til et specifikt mål i kroppen.

Målet for adalimumab er et protein kaldet tumornekrosefaktor (TNF α), som er involveret i immun (forsvars) systemet og er til stede i øgede mængder i de ovennævnte inflammatoriske sygdomme. Ved at binde til TNF α nedsætter Yuflyma inflammationsprocessen i disse sygdomme.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene som sædvanligvis først ses i barndommen.

Yuflyma anvendes til behandling af polyartikulær juvenil idiopatisk artrit hos patienter fra 2 år. Dit barn kan først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis disse

lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Yuflyma til behandling af hans/hendes polyartikulære juvenile idiopatiske artrit.

Din læge vil beslutte, om Yuflyma skal bruges sammen med methotrexat eller alene.

Entesopati-relateret artrit

Entesopati-relateret artrit er en inflammatorisk sygdom i leddene og de steder, hvor sener slutter sig til knoglen.

Yuflyma bruges til at behandle entesopati-relateret artrit hos patienter fra 6 år. Dit barn kan først behandles med anden sygdomsdæmpende medicin såsom methotrexat. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn få Yuflyma til behandling af hans/hendes entesopati-relaterede artrit.

Plaque-psoriasis hos børn

Plaque-psoriasis er en hudlidelse, der forårsager røde, skællende, skorpede hudpletter dækket af sølvfarvede skæl. Plaque-psoriasis kan også påvirke neglene og få dem til at smuldre, blive fortykket og løftet fra neglelejet, hvilket kan være smertefuldt. Psoriasis formodes at være forårsaget af et problem med kroppens immunsystem, der fører til en øget produktion af hudceller.

Yuflyma bruges til behandling af svær kronisk plaque-psoriasis hos børn og unge i alderen 4 til 17 år, for hvem lokal behandling og lysbehandlinger enten ikke har virket godt nok eller ikke er egnede.

Crohns sygdom hos børn

Crohns sygdom er en inflammatorisk sygdom i fordøjelseskanalen. Yuflyma bruges til behandling af moderat til svær Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år.

Dit barn kan først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn blive tilbudt Yuflyma for at reducere tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

Pædiatrisk uveitis

Ikke-infektøs uveitis er en inflammatorisk (betændelseslignende) sygdom, der påvirker visse dele af øjet. Yuflyma bruges til behandling af børn med kronisk ikke-infektøs uveitis fra 2 år med inflammation, der påvirker den forreste del af øjet.

Denne inflammation kan føre til nedsat syn og/eller tilstedeværelsen af flydere i øjet (sorte prikker eller flygtige linjer, der bevæger sig i synsfeltet). Yuflyma fungerer ved at reducere denne inflammation.

Dit barn kan først få anden medicin. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil dit barn blive tilbudt Yuflyma for at reducere tegn og symptomer på hans/hendes sygdom.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Yuflyma

Undlad at bruge Yuflyma:

- Hvis dit barn er allergisk over for adalimumab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- Hvis dit barn har aktiv tuberkulose eller andre alvorlig infektioner, (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Det er vigtigt, at du informerer lægen, hvis dit barn har symptomer på infektioner, f.eks. feber, sår, træthedsfølelse, tandproblemer.

- Hvis dit barn lider af moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn har eller har haft en alvorlig hjertesygdom (se ” Advarsler og forsigtighedsregler”).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Yuflyma.

Allergiske reaktioner

- Hvis dit barn får allergiske reaktioner med symptomer som trykken i brystet, hvæsende vejrtrækning, svimmelhed, hævelser eller udslæt, så undlad at injicere mere Yuflyma, og kontakt straks lægen, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan være livstruende.

Infektioner

- Hvis dit barn har en infektion, herunder langvarig infektion eller en infektion i en bestemt del af kroppen (f.eks. bensår), skal du kontakte barnets læge, før dit barn begynder at bruge Yuflyma. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.
- Infektioner hos dit barn kan opstå lettere under behandling med Yuflyma. Risikoen kan stige, hvis dit barn har problemer med lungerne. Disse infektioner kan være alvorlige og inkluderer:
 - tuberkulose
 - infektioner forårsaget af virus, svampe, parasitter eller bakterier
 - alvorlig infektion i blodet (blodforgiftning (sepsis))

I sjældne tilfælde kan disse infektioner være livstruende. Det er vigtigt at informere lægen, hvis dit barn får symptomer som feber, sår, træthedsfølelse eller tandproblemer. Din læge kan bede dit barn om midlertidigt at stoppe med at tage Yuflyma.

- Fortæl lægen, hvis dit barn har fast bopæl eller rejser i områder, hvor svampeinfektioner (som f.eks. histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose) er meget almindelige.
- Fortæl lægen, hvis dit barn har haft gentagne infektioner eller andre tilfælde, der forøger risikoen for infektioner.
- Dit barn og barnets læge bør være særligt opmærksomme på tegn på infektion, mens dit barn er i behandling med Yuflyma. Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis dit barn får symptomer på infektion såsom feber, sår, træthedsfølelse eller problemer med tænderne.

Tuberkulose

- Eftersom der har været rapporteret tilfælde af tuberkulose hos patienter i behandling med Yuflyma, vil barnets læge undersøge barnet for tegn og symptomer på tuberkulose, før behandling med Yuflyma påbegyndes. Dette vil omfatte en omhyggelig gennemgang af barnets sygdomshistorie og relevante screeningstest (f. eks. røntgenundersøgelse af lunger og en tuberkulintest). Disse undersøgelser og resultaterne heraf bør registreres på dit barns **patientkort**.
 - Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis dit barn nogensinde har haft tuberkulose, eller hvis dit barn har været i tæt kontakt med en person, der har haft tuberkulose. Hvis dit barn har aktiv tuberkulose, må dit barn ikke bruge Yuflyma.
 - Tuberkulose kan udvikles under behandlingen, også selv om dit barn har fået behandling for at forebygge tuberkulose.
 - Hvis der opstår symptomer på tuberkulose (for eksempel hoste, der ikke forsvinder, vægttab, mangel på energi, mild feber) eller andre infektioner under eller efter behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen.

Hepatitis B

- Fortæl lægen, hvis dit barn er bærer af hepatitis B-virus (HBV), hvis han/hun har aktiv HBV eller, hvis du tror, barnet kan have risiko for at få HBV.
 - Din læge bør teste dig for HBV. Hos personer, der bærer HBV, kan Yuflyma forårsage, at virussen bliver aktiv igen.
 - I sjældne tilfælde, specielt hvis dit barn tager anden medicin, der undertrykker immunsystemet, kan reaktivering af HBV blive livstruende.

Kirurgi eller tandoperation

- Hvis dit barn skal opereres eller have tandbehandling, bør du informere din læge om, at dit barn tager Yuflyma. Din læge kan anbefale midlertidig afbrydelse af behandlingen.

Demyeliserende sygdom

- Hvis dit barn har eller udvikler demyeliniserende sygdom (en sygdom der påvirker det isolerende lag omkring nerverne, såsom dissemineret sklerose) vil din læge afgøre om dit barn skal have eller fortsætte med at få Yuflyma. Fortæl straks din læge, hvis dit barn oplever ændringer i sit syn, svaghed i arme eller ben eller følseløshed eller en snurrende fornemmelse et sted i kroppen.

Vaccinationer

- Visse vacciner kan forårsage infektioner og bør ikke gives, mens du får Yuflyma.
 - Tal med lægen, før dit barn får nogen form for vaccine.
 - Det anbefales, at børn om muligt får alle planlagte vaccinationer i forhold til deres alder, inden de påbegynder behandling med Yuflyma.
 - Hvis dit barn har fået Yuflyma, mens hun var gravid, kan spædbarnet have en højere risiko for at få en sådan infektion i op til ca. fem måneder efter den sidste Yuflyma dosis under graviditeten. Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at dit barn fik Yuflyma under graviditeten, så de kan beslutte, hvornår spædbarnet bør vaccineres.

Hjertesvigt

- Hvis dit barn har lettere hjerteinsufficiens og behandles med Yuflyma skal hans/hendes hjerteinsufficiens følges nøje af barnets læge. Det er vigtigt, at fortælle din læge, hvis dit barn har haft eller har alvorlige problemer med hjertet.
Hvis han/hun udvikler nye eller får forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (f. eks. stakåndethed eller hævede fødder), skal du kontakte barnets læge øjeblikkeligt. Lægen vil tage stilling til, om dit barn skal have Yuflyma.

Feber, blå mærker, blødning eller blegthed

- Hos nogle patienter kan kroppen ikke producere nok af de blodlegemer, der bekæmper infektioner eller hjælper dig med at stoppe blødning. Din læge kan beslutte at stoppe behandlingen. Hvis dit barn udvikler feber, der ikke forsvinder, får lette blå mærker eller bløder meget let eller ser meget bleg ud, skal du straks kontakte din læge.

Kræft

- Der har været meget sjældne tilfælde af visse former for kræft hos børn og voksne patienter, der tager Yuflyma eller andre TNF-blokkere.
 - Personer med mere alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have en højere risiko end gennemsnittet for at få lymfom (en kræftform, der påvirker lymfesystemet) og leukæmi (en kræftform, der påvirker blod og knoglemarv).
 - Når dit barn tager Yuflyma, kan risikoen for at få et lymfom, leukæmi eller andre former for kræft øges. I sjældne tilfælde er der set en ikke almindelig og alvorlig type af lymfom hos patienter, som tog Yuflyma. Nogle af disse patienter blev også behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin.
 - Fortæl din læge, hvis dit barn får azathioprin eller 6-mercaptopurin sammen med Yuflyma.
 - Der er observeret tilfælde af ikke-melanom hudkræft hos patienter, der tager Yuflyma.
 - Fortæl det til lægen, hvis der opstår nye hudlæsioner under eller efter behandlingen, eller hvis eksisterende læsioner ændrer udseende.
- Der har været tilfælde af kræft, der er forskellig fra lymfom hos patienter med en specifik lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der var i behandling med en anden TNF-hæmmer. Hvis dit barn har KOL, eller ryger meget, bør du diskutere med barnets læge, om behandling med en TNF-hæmmer er passende for dit barn.

Autoimmun sygdom

- I sjældne tilfælde kan behandling med Yuflyma resultere i lupuslignende syndrom. Kontakt din læge, hvis der opstår symptomer, såsom vedvarende uforklarligt udslæt, feber, ledsmerter eller træthed.

Brug af anden medicin sammen med Yuflyma

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

På grund af øget risiko for alvorlig infektion, bør dit barn ikke tage Yuflyma sammen med medicin, som indeholder følgende aktive stoffer:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma kan tages sammen med:

- methotrexat
- visse sygdomsmodificerende antireumatiske midler (for eksempel sulfasalazin, hydroxyklorokin, leflunomid og injicerbare guldpræparater)
- steroider eller smertestillende medicin, herunder non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID).

Hvis du har spørgsmål, skal du tale med din læge.

Graviditet og amning

- Dit barn bør overveje brugen af passende prævention for at forhindre graviditet og fortsætte brugen mindst 5 måneder efter den sidste behandling med Yuflyma.
- Hvis dit barn er gravid, har mistanke, om at hun er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal hun spørge sin læge til råds, før hun tager dette lægemiddel.
- Yuflyma bør kun anvendes under graviditet, hvis det er nødvendigt.

- Ifølge et graviditetsstudie var der ingen højere risiko for misdannelser, når moderen havde fået Yuflyma under graviditeten sammenlignet med mødre med samme sygdom, som ikke fik Yuflyma.
- Yuflyma kan anvendes under amning.
- Hvis dit barn har fået Yuflyma, mens hun var gravid, kan spædbarnet have en højere risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller spædbarnets læge og andre sundhedspersoner, at hun fik Yuflyma under graviditeten, før spædbarnet får nogen vaccinationer. For mere information, om vacciner se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yuflyma kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner i mindre grad. Dit barn kan få synsforstyrrelse og en fornemmelse af, at rummet drejer rundt efter at have taget Yuflyma.

Yuflyma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. 0,2 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

3. Sådan skal du bruge Yuflyma

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Den anbefalede Yuflyma-dosis for hvert af de godkendte anvendelsesområder er vist nedenfor i tabellen. Din læge kan have udskrevet Yuflyma i en anden styrke, hvis dit barn har behov for en anden dosis.

Polyartikulær juvenil idiopatisk artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 2 år, der vejer 30 kg eller derover	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 2 år, der vejer fra 10 kg til mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Entesopati-relateret artrit		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 6 år, der vejer 30 kg eller derover	40 mg hver anden uge	Ikke relevant
Børn og unge fra 6 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Plaque-psoriasis hos børn		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn, unge og voksne fra 4 til 17 år, der vejer 30 kg eller mere	Første dosis på 40 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Ikke relevant

Plaque-psoriasis hos børn		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn og unge fra 4 til 17 år, der vejer fra 15 kg til mindre end 30 kg	Første dosis på 20 mg efterfulgt af 40 mg en uge senere. Derefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge	Ikke relevant

Crohns sygdom hos børn		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer 40 kg eller mere	Startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan dit barns læge ordinere en startdosis på 160 mg, efterfulgt af 80 mg 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 40 mg hver anden uge.	Dit barns læge kan øge dosis til 40 mg hver uge eller 80 mg hver anden uge.
Børn og unge fra 6 til 17 år, som vejer mindre end 40 kg	Startdosis på 40 mg, efterfulgt af 20 mg 2 uger senere. Hvis et hurtigere respons er nødvendigt, kan lægen ordinere en startdosis på 80 mg, efterfulgt af 40 mg 2 uger senere. Herefter er den sædvanlige dosis 20 mg hver anden uge	Dit barns læge kan øge dosis til 20 mg hver uge.

Pædiatrisk uveitis		
Alder eller legemsvægt	Hvor meget medicin og hvor ofte skal medicinen tages?	Bemærk
Børn og unge fra 2 år, der vejer mindre end 30 kg	20 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 40 mg, som kan gives en uge før starten af den sædvanlige dosis på 20 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales til brug i kombination med methotrexat.
Børn og unge fra 2 år, der vejer mindst 30 kg	40 mg hver anden uge	Din læge kan ordinere en startdosis på 80 mg, som kan gives en uge før starten af den sædvanlige dosis på 40 mg hver anden uge. Yuflyma anbefales til brug i kombination med methotrexat.

Metode og indgivelsesvej

Yuflyma indgives ved injektion under huden (ved subkutan injektion).

Detaljerede instruktioner om, hvordan Yuflyma injiceres, findes i afsnit 7 "Brugervejledning".

Hvis du har brugt for meget Yuflyma

Hvis du ved en fejltagelse injicerer Yuflyma hyppigere end forskrevet af lægen eller apotekspersonalet, kontakt da lægen eller apotekspersonalet og fortæl dem, at dit barn har taget mere. Tag altid den ydre karton fra medicinen med, også selvom den er tom.

Hvis du har glemt at bruge Yuflyma

Hvis du glemmer at give dit barn en injektion, bør du injicere den næste dosis af Yuflyma, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt dernæst med at injicere næste dosis som planlagt på den oprindeligt fastlagte dag, som om du ikke havde glemt en dosis.

Hvis du holder op med at bruge Yuflyma

Beslutningen om at stoppe med at tage Yuflyma skal diskuteres med din læge. Dit barns symptomer kan komme igen, hvis barnet stopper med at tage Yuflyma.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er af let til moderat grad. Der kan dog forekomme mere alvorlige bivirkninger, som kræver behandling. Bivirkninger kan forekomme op til mindst 4 måneder efter den sidste Yuflyma-injektion.

Kontakt omgående lægen, hvis du får følgende symptomer:

- alvorligt udslæt, nældefeber eller andre tegn på allergisk reaktion
- hævelser i ansigt, hænder eller fødder
- besvær med at trække vejret eller synke
- åndenød ved fysisk aktivitet eller når du ligger ned, eller hævede fødder

Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du får følgende symptomer:

- tegn på infektion, såsom feber, kvalme, sår, tandproblemer, brændende fornemmelse 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

De ovenfor beskrevne symptomer kan være tegn på nedenstående bivirkninger, som er observeret med Yuflyma.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- reaktioner på injektionsstedet (herunder smerter, hævelse, rødme eller kløe)
- luftvejsinfektioner (herunder forkølelse, løbende næse, bihulebetændelse, lungebetændelse)
- hovedpine
- mavesmerter
- kvalme og opkastning
- udslæt
- muskuloskeletale smerter

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- alvorlige infektioner (inklusive blodforgiftning og influenza)
- tarminfektioner (inklusive betændelse i mave og tarm)
- hudinfektioner (inklusive bindevævsbetændelse og helvedesild)
- øreinfektioner
- infektioner i munden (inklusive tandinfektioner og forkølelsessår)
- infektioner i kønsorganerne
- urinvejsinfektion
- svampeinfektioner
- ledinfektioner
- godartede svulster
- hudkræft
- allergiske reaktioner (inklusive sæsonbetinget 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)
- følelse af hurtige hjerteslag
- højt blodtryk
- rødmen
- blodansamling
- hoste
- astma
- kortåndethed
- blødning i mave-tarm-kanalen
- sure opstød (fordøjelsesbesvær, oppustethed, hjertebrand)
- syreflukssygdom
- Sicca syndrom (inklusive tørre øjne og tør mund)
- kløe
- kløende udslæt
- blå mærker
- inflammation i huden (såsom eksem)
- fingernegle og tånegle knækker
- øget svedtendens
- hårtab
- nye udbrud eller forværring af psoriasis

- muskelspasmer
- blod i urinen
- nyreproblemer
- brystmerter
- ødem (hævelse)
- feber
- nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker
- forringet sårheling

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- opportunistiske infektioner (som inkluderer tuberkulose og andre infektioner, som forekommer, når modstandskraften mod sygdom er nedsat)
- neurologiske infektioner (inklusive viral meningitis)
- øjeninfektioner
- bakterielle infektioner
- irritation og infektion i tyktarmen (diverticulitis)
- kræft
- kræft, der påvirker lymfesystemet
- modermærkekræft
- sygdomme i immunsystemet, som kan påvirke lungerne, huden og lymfeknuderne (viser sig oftest som sarkoidose)
- vaskulitis (betændelse i blodkar)
- rystelser (rysten)
- neuropati (nervelidelse)
- slagtilfælde
- høretab, summen for ørerne
- fornemmelse af uregelmæssige hjerteslag såsom oversprungne slag
- hjerteproblemer, som kan forårsage kortåndethed og hævede ankler
- hjerteanfald
- sæklignende udposning på væggen af en større pulsåre (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
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet)
- inflammation i galdeblæren, galdesten
- fedtholdig lever
- nattesved
- ar
- unormal muskelsvigt
- systemisk lupus erythematosus (herunder betændelse i huden, hjertet, lungerne, leddene og andre organsystemer)
- søvnafbrydelser
- impotens
- inflammationer

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- leukæmi (kræft, som påvirker blod og knoglemarv)
- alvorlig allergisk reaktion med shock
- dissemineret sklerose
- nerveforstyrrelser (såsom inflammation (betændelse) i synsnerven og Guillain-Barré syndrom, som kan forårsage muskelsvaghed, unormal følesans, prikken i arme og overkrop)
- hjertestop

- lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne)
- tarmperforation (hul i tarmen)
- hepatitis (leverbetændelse)
- genopblussen af hepatitis B
- autoimmun hepatitis (leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunsystem)
- inflammation/betændelse i hudens blodkar (kutan vaskulitis)
- Stevens-Johnsons syndrom (tidlige symptomer inkluderer utilpashed, feber, hovedpine og udslæt)
- ansigtsødem (hævelse af ansigtet) i forbindelse med allergiske reaktioner
- betændelseslignende hududslæt (erythema multiforme)
- lupus-lignende syndrom
- angioødem (lokal hævelse af huden)
- lichenoid hudreaktion (kløende rødt-lilla hududslæt)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- hepatosplenisk T-celle lymfom (en sjælden blodkræft, der ofte er dødelig)
- Merkelcelle karcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden kræftform relateret til infektion med human herpesvirus 8. Kaposi sarkom optræder oftest som lilla læsioner på huden
- leversvigt
- forværring af en tilstand, der kaldes dermatomyositis (ses som hududslæt, der ledsager muskelsvaghed)
- Vægtforøgelse (for de fleste patienters vedkommende var vægtforøgelsen lille)

Nogle bivirkninger, der er observeret med Yuflyma, har muligvis ikke symptomer og kan kun opdages ved blodprøver. Disse omfatter:

Meget almindelige (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal af hvide blodlegemer
- nedsat antal af røde blodlegemer
- forhøjede lipider i blodet
- forhøjede leverenzymmer

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader
- forhøjet urinsyre i blodet
- unormale blodmålinger af natrium
- lave blodmålinger af calcium
- lave blodmålinger af fosfat
- højt blodsukker
- høje blodmålinger af lactatdehydrogenase
- tilstedeværelse af autoantistoffer i blodet
- lavt kalium i blodet

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjede bilirubinmålinger (leverblodtest)

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten/kartonen efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Alternativ opbevaring:

Når det er nødvendigt (for eksempel når du rejser), kan en fyldt Yuflyma-injektionssprøjte opbevares ved stuetemperatur (op til 25°C) i en periode på højest 31 dage – vær sikker på at beskytte den mod lys. Når injektionssprøjten er taget ud af køleskabet til opbevaring ved stuetemperatur, **skal den anvendes inden for 31 dage eller kasseres**, også selv om den lægges tilbage i køleskabet.

Du skal notere den dato, hvor injektionssprøjten første gang tages ud af køleskabet, og den dato efter hvilken, den skal kasseres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skaldesanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yuflyma indeholder:

Aktivt stof: adalimumab.

Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre, natriumacetattrihydrat, glycin, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende af Yuflyma fyldt injektionssprøjte og pakningsindhold

Yuflyma 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte leveres som en steril opløsning med 20 mg adalimumab i 0,2 ml injektionsvæske.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte er en glassprøjte, der indeholder en opløsning af adalimumab.

Pakningen med 1 fyldt injektionssprøjte med 2 alkoholservietter (1 ekstra).

Pakningen med 2 fyldte injektionssprøjter med 2 alkoholservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Fremstiller:

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrig

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Tyskland

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Tyskland

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

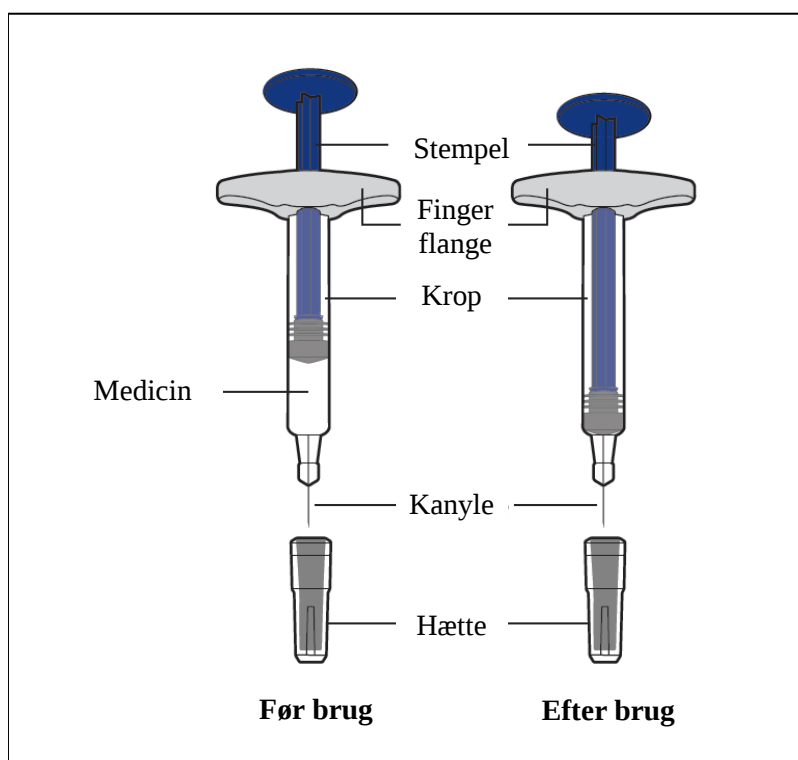
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

7. Brugervejledning

- Følgende er en vejledning i, hvordan du injicerer dit barn med en subkutan injektion med Yuflyma ved at bruge den fyldte injektionssprøjte. Læs først vejledningen grundigt, og følg den herefter trin for trin.
- Din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet vil instruere dig i teknik til selvinjektion.
- Forsøg **ikke** at injicere dit barn, før du er sikker på, hvordan du skal forberede og give injektionen.
- Efter grundig oplæring kan injektionen gives af dit barn eller af en anden person, f.eks. et familiemedlem eller en ven.
- Brug kun hver fyldte injektionssprøjte til én injektion.

Yuflyma fyldt injektionssprøjte



Figur A

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.

Fjern ikke kanylehætten før lige inden injektion. Opbevar Yuflyma utilgængeligt for børn.

1. Saml materialerne til injektionen

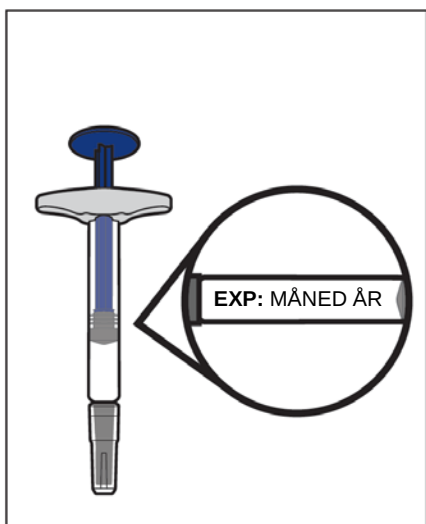
- Forbered en ren, flad overflade, såsom et bord eller en bordplade, i et godt oplyst område.
- Tag 1 fyldt injektionssprøjte ud af æsken, der er opbevaret i dit køleskab.
 - Hold den fyldte injektionssprøjte, når den tages ud af æsken. **Rør ikke** stempelstang og hættten.

c. Sørg for at have følgende materialer:

- Fyldt injektionssprøjte
- Alkoholserviet

Ikke inkluderet i æsken:

- Vatkugle eller gaze
- Plaster
- Affaldsbeholder til skarpe genstande



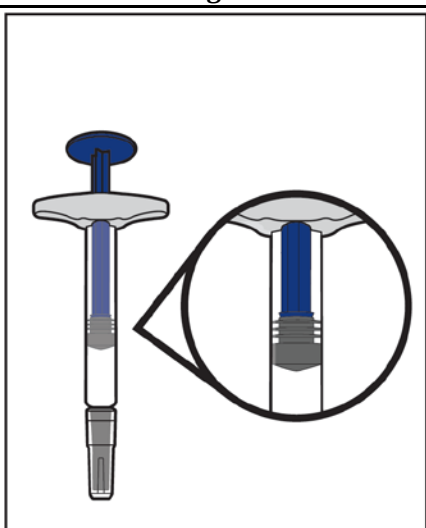
Figur B

2. Inspicer den fyldte injektionssprøjte

- a. Sørg for, at du har den korrekte medicin (Yuflyma) og dosering.
- b. Se på den fyldte injektionssprøjte og vær sikker på, at den ikke er revnet eller beskadiget.
- c. Kontroller udløbsdatoen på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.

Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis:

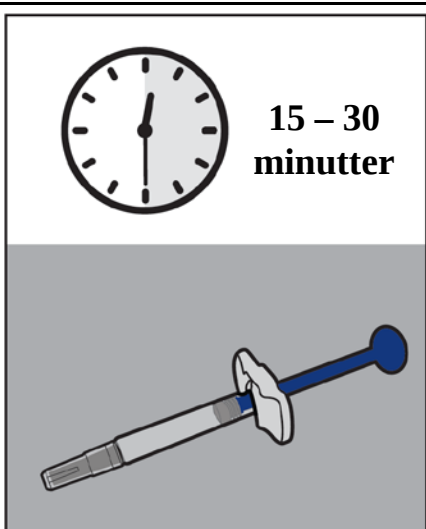
- den er revnet eller beskadiget.
- udløbsdatoen er overskredet.
- den er blevet tabt på et hårdt underlag.



Figur C

3. Inspicer medicinen

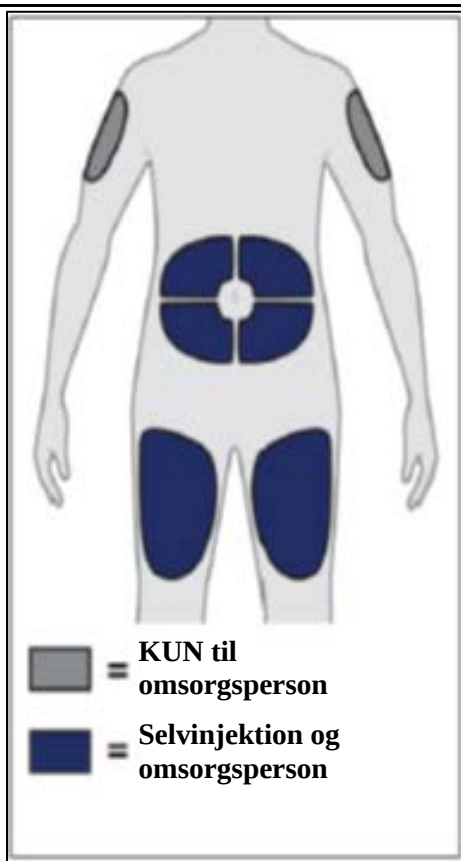
- a. Se på lægemidlet, og bekræft, at væsken er klar, farveløs til svagt brun og fri for partikler.
- Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er misfarvet (gul eller mørkebrun), uklar eller indeholder partikler.
 - Du ser måske luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur D

4. Vent 15 til 30 minutter

- a. Lad den fyldte injektionssprøjte stå ved stuetemperatur i 15 til 30 minutter, så den kan blive varmet op.
- Opvarm **ikke** den fyldte injektionssprøjte ved hjælp af varmekilder såsom varmt vand eller mikrobølgeovn.



Figur E

5. Vælg et passende injektionssted

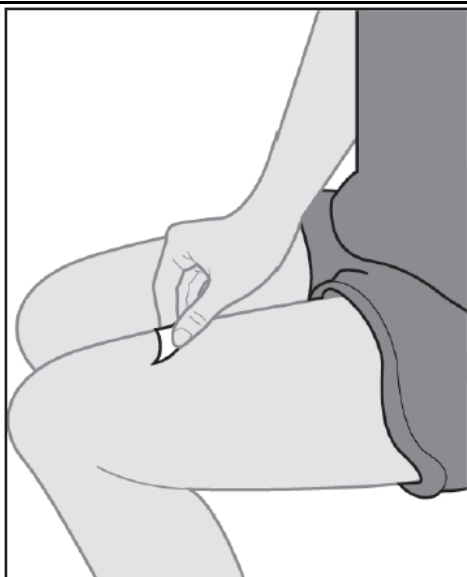
- a. Du kan injicere i:
- forsiden af dine lår.
 - dit barn mave bortset fra 5 cm omkring navlen.
 - det ydre område af overarmen (KUN hvis du er omsorgsperson).
- Injicer **ikke** i hud, der er mindre end 5 cm fra navlen, eller som er rød, hård, øm, beskadiget, har blå mærker eller ar.
 - Hvis dit barn har psoriasis, **må du ikke** injicere direkte i hævede, tykke, røde eller skællende hudområder eller læsioner på huden.
 - Injicer **ikke** gennem tøjet.
- b. Skift injektionssted, hver gang du giver en injektion. Hvert nyt injektionssted skal være mindst 3 cm (1,2 tommer) fra det injektionssted, du har brugt før.



Figur F

6. Vask dine hænder

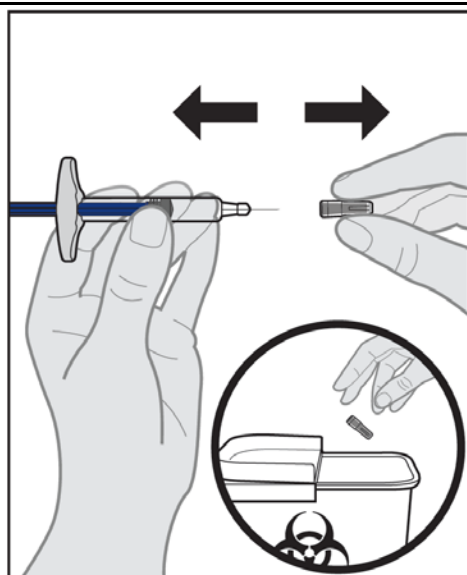
- a. Vask hænderne med sæbe og vand, og tør dem grundigt.



Figur G

7. Rengør injektionsstedet

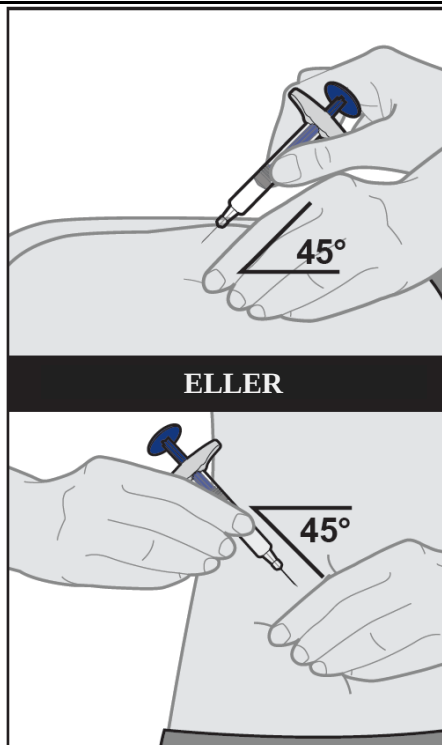
- a. Rengør injektionsstedet med en alkoholserviet med en cirkulær bevægelse.
 - b. Lad huden tørre før injektion.
- Blæs **ikke** på eller berør injektionsstedet igen, før du giver injektionen.



Figur H

8. Fjern hættten

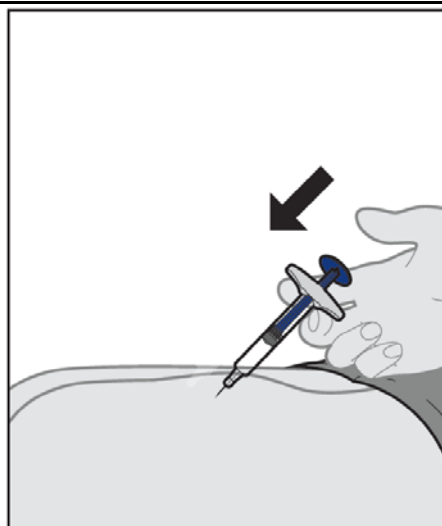
- a. Fjern hættten ved at holde den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd. Træk forsigtigt hættten lige af med den anden hånd.
- Træk **ikke** stempelstangen tilbage på noget tidspunkt
 - Fjern **ikke** hættten, før du er klar til at injicere
 - Berør **ikke** kanylen. Hvis du gør det, kan det resultere i en kanylestiksskade.
 - Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen. Kassér straks hættten i affaldsbeholderen til skarpe genstande.
 - Det er normalt at se en dråbe væske komme ud af kanylen.



Figur I

9. Indsæt den fyldte injektionssprøjte på injektionsstedet

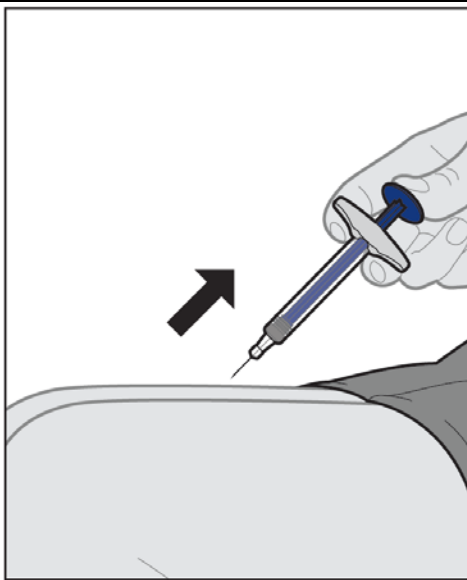
- a. Knib forsigtigt en hudfold på injektionsstedet med den ene hånd.
- b. Hold den fyldte injektionssprøjte på dens krop og stik kanylen helt ind i hudfolden i en 45 graders vinkel med en hurtig og "dartlignende" bevægelse.



Figur J

10. Giv injektionen

- a. Når kanylen er indsat, skal du slippe den sammenknebne hud.
 - b. Skub langsomt stemplet helt ned, indtil al væsken er injiceret, og sprøjten er tom.
- Skift **ikke** den fyldte injektionssprøjtes position, efter injektionen er startet.



Figur K

11. Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet, og tag dig af injektionsstedet

- a. Når den fyldte injektionssprøjte er tom, fjernes den forhåndsfyldte injektionssprøjte fra huden i samme vinkel som den blev indsat.
 - b. Behandl injektionsstedet ved forsigtigt at trykke, ikke gnide, en vatkugle eller et stykke gaze på injektionsstedet og sæt om nødvendigt et plaster på. Der kan forekomme blødning.
- Anvend **ikke** den fyldte injektionssprøjte igen.
 - Rør **ikke** ved kanylen og sæt ikke hættten på kanylen igen.
 - Gnid **ikke** injektionsstedet.



Figur L

12. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte

- Sæt **ikke** hættten på den fyldte injektionssprøjte igen.
- a. Kassér den brugte fyldte injektionssprøjte i en særlig beholder til bortskaffelse af skarpe genstande som anvist af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.
 - b. Alkoholervietten og emballagen kan anbringes i husholdningsaffaldet.
- Opbevar altid den fyldte injektionssprøjte og den særlige beholder til bortskaffelse af skarpe genstande utilgængeligt for børn.